



Université de Lille 2



Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)

Master Evaluation et Gestion des Risques Environnementaux, Sanitaires et
Professionnels – option Recherche

Lama SHAKHSHIR

« Mémoire de fin d'études de la 2^{ème} année de Master »

**Impact de la pollution atmosphérique extérieure sur l'hypertension :
résultats de l'enquête ELISABET**

Année universitaire 2016/2017

Sous la direction de : Dr.NIKASINOVIC Lydia

Composition des membres du jury :

Président du jury : Professeur HERVE Hubert

2^{ème} membre : Docteur NIKASINOVIC Lydia

3^{ème} membre : Docteur GUINHOUYA Benjamin

Date de la soutenance : le 20 octobre 2017

Faculté Ingénierie et Management de la Santé – ILIS

42 rue Ambroise Paré

59120 LOOS

Remerciements

Pour commencer, je tiens à remercier Monsieur **Jean-Marc LO GUIDICE**, directeur du l'équipe de recherche EA4483 « Impact de l'Environnement Chimique sur la Santé Humaine », pour avoir accepté que je réalise mon stage au sein de l'EA. Je remercie également Monsieur le Docteur **Luc DAUCHET**, de m'avoir permis de travailler sur sa base de données ELISABET.

Ensuite, j'aimerais adresser mes remerciements à ma directrice de mémoire, Madame **Lydia NIKASINOVIC**, maître de conférences universitaire à la faculté de pharmacie de Lille et épidémiologiste au laboratoire Toxicologie, Santé Publique et Environnement, pour son encadrement, ses conseils et son orientation. Elle a fait un excellent travail en partageant son expérience professionnel et en enrichissant mes connaissances dans plusieurs domaines surtout la santé publique et l'épidémiologie, ce qui a rendu mon mémoire gratifiant.

Je remercie Monsieur **Florent OCCELLI**, ingénieur recherche à l'Université de Lille 2, d'avoir répondu à toutes mes demandes de renseignements surtout par rapport à la surveillance environnementale. Ainsi, Madame **Evgeniya BABYKINA**, maître de conférences universitaire et statisticienne, pour son aide avec le logiciel R. De plus, merci à Monsieur **Benjamin GUINHOYA**, maître de conférences – HDR, Monsieur **Djamel ZITOUNI**, maître de conférence en biomathématique ainsi qu'à Monsieur **Mohammed LEMDENI**, professeur en biomathématique, pour leurs temps et leurs conseils statistiques.

Liste des abréviations :

AASQA : Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air
AP : Activité Physique
As : Arsenic
ATMO : Fédération des Associations de Surveillance de la Qualité de l'Air
AVC : Accidents Vasculaires Cérébraux
BC : Black Carbon
Cd : Cadmium
CITEPA : Centre Interprofessionnel Technique d'Étude de la Pollution Atmosphérique
CO : monoxyde de carbone
COV : Composés Organiques Volatils
CPES : Centre de Prévention et d'Éducation pour la Santé
CSP : Catégorie Socio-Professionnel
CUD : Communauté Urbaine de Dunkerque
CUDL : Communauté Urbaine De Lille
EDI : European Deprivation Index
EEA : European Environmental Agency
ENNS : Étude National Nutrition Santé
EPA : Environmental Protection Agency
ETM : Éléments Trace Métalliques
FSR : Framingham Score Risk
HAS : Haute Autorité de Santé
HDL : High Density Lipoprotein
HTA : Hypertension Artérielle
IMC : Indice de Masse Corporelle
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM : l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IQA : Indice de la Qualité de l'Air
LAG : Laboratoire d'Analyse Génomique
LAURE : Loi sur l'Air et l'Utilisation Rationnelle de l'Énergie
LCSQA : Laboratoire Centrale de Surveillance de la Qualité de l'Air
LDL : Low Density Lipoprotein
LUR : Land Use Regression
MBH : Modélisation Bayésienne Hiérarchiques
MCV : Maladies Cardio-Vasculaires
Ni :Nickel
NO : Monoxyde d'azote
NO_x : oxydes d'azote
O₃ : ozone
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PA : Pression Artérielle
PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAS : Pression Artérielle Systolique
Pd : Plomb
PNSQA : Plan National de Surveillance de la Qualité de l'Air ambiant
POP : Polluants Organiques Persistants
PUF : Particules Ultra-Fines
SCORE : Systematic Coronary Risk Evaluation
SO₂ : dioxyde de soufre
TG : TriGlycérides
Ti : Titane
TNF – α : Tumor Necrosis Factor alpha
TVO : Troubles Ventilatoires Obstructifs
V : Vanadium
Zn : Zinc

Sommaire :

PARTIE I : GENERALITES SUR LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE 7

I.1. Maladies cardiovasculaires.....	7
I.1.1. Généralités	7
I.1.2. Épidémiologie	8
I.2. Pollution atmosphérique extérieure	19
I.2.1. Généralités	19
I.2.2 Sources de polluants extérieurs	20
I.2.3 Règlementations	21
I.2.4 Principaux polluants	22
I.2.5. Évolution de la qualité de l'air en France	25
I.2.6. Effets de la pollution atmosphérique extérieure sur la santé.....	26
I.2.7. Évaluation de l'exposition aux polluants atmosphériques	28
I.3. Bilan des connaissances sur le lien entre la pollution atmosphérique extérieure et l'hypertension	32
I.3.1. Méthodologie des études	32

PARTIE II : APPLICATION A L'ENQUETE ELISABET 39

II.1. Présentation de l'enquête ELISABET	39
II.2. Matériels et méthodes	39
II.3. Résultats	42
II.3.1. Analyses descriptives.....	42
II.3.2. Analyse multivariée	49
II.4. Discussion	51
II.4.1. Rappel des principaux résultats	51
II.4.2. Aspects méthodologiques	51
II.4.1. Prévalence de l'hypertension artérielle.....	53
II.4.2. Association entre exposition aux éléments traces métalliques et hypertension	53
II.5 Conclusion.....	57
II.6. Bibliographie.....	58
II.8. Annexes	I

Liste des figures :

Figure 1 : Proportion de décès dus à des causes majeures en Europe entre 2004 et 2014 chez les hommes (A) et les femmes (B).....	10
Figure 2 : Changement du diamètre de l'artère en fonction de la pression artérielle.....	13
Figure 3: Classes d'antihypertenseurs	14
Figure 4: Formation des polluants primaires et secondaires dans l'atmosphère	21
Figure 5 : L'évolution des concentrations en SO ₂ , NO ₂ , PM ₁₀ et O ₃ sur la période 2000-2015 [74].....	26
Figure 6 : Station de mesure de la qualité de l'air dite de « trafic » Hauts-de-France	28
Figure 7 : l'Indice-ATMO en chiffres et qualificatifs	29
Figure 8: Les principaux modèles végétaux et fongiques de la bio-surveillance de la qualité e l'air (Source : SIGLES)	30
Figure 9 : L'espèce lichénique Xanthoria Parietina (Source : SIGLES).....	32
Figure 10 : Corrélation de Pearson entre les métaux et degré de significativité.....	48
Figure 11: Dosage de cadmium dans les lichens pour Lille, Dunkerque et Val de Sambre (Source : SIGLES)	54

Liste des tableaux :

Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques des participants	44
Tableau II : Caractéristiques comportementaux des participants	46
Tableau III : Caractéristiques sanitaires des participants	47
Tableau IV : Caractéristiques environnementales sur lesquels la population est exposée	49
Tableau V : Résultats de l'analyse multivariée pour l'hypertension artérielle	50

Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les maladies cardiovasculaires (MCV) constituent la première cause de décès dans le monde avec responsable de 7,5 millions de décès annuellement dans le monde [1]. C'est la deuxième cause de mortalité en France, avec 140 000 décès/an, après le cancer [2]. En France, en 2014, la prévalence de traitement antihypertenseur était à 18,6% [3]. Plusieurs facteurs de risques sont liés aux MCV. Parmi ces facteurs, l'hypertension (HTA) est un facteur important à prendre en compte. L'HTA est liée à l'alimentation, aux antécédents familiaux et au mode de vie, en particulier le tabagisme. Cependant, plus récemment, le rôle de la pollution atmosphérique urbaine a été suspecté [4,5]. Ainsi, plusieurs études à travers le monde ont mis en évidence un lien entre pollution atmosphérique et facteurs de risque de MCV telles que l'HTA avec des niveaux de risque variables selon le type de polluants et la durée d'exposition, les résultats montrent un effet à long terme ainsi qu'à courte terme [6–9].

Cependant, la plupart de ces études reposent sur l'utilisation de données de pollution de fond, issues des réseaux de surveillances officiels, soit directement, soit après modélisation, pour estimer les niveaux d'exposition à la pollution de l'air. Elles ne prennent pas en compte la composante de proximité aux sources de pollution, comme le trafic, ce qui introduit une incertitude dans les niveaux de concentration attribués aux participants.

Dans ce contexte, notre hypothèse scientifique est que la prévalence de l'HTA à Lille et Dunkerque est plus élevée chez les personnes exposées à la pollution atmosphérique extérieure que chez les personnes moins exposées, la pollution étant évaluée par une méthode de biosurveillance environnementale prometteuse et peu utilisée. Cette méthode tient compte de l'exposition de fond et de l'exposition de proximité et reflète les expositions des 5 années précédentes. Si une telle relation est vérifiée, alors l'effet de la pollution atmosphérique sur les MCV pourrait s'expliquer par l'effet sur l'un de ses principaux facteurs de risque, l'HTA.

L'objectif initial de mon stage était d'examiner, à partir de la base de donnée de l'enquête ELISABET, l'impact de la pollution atmosphérique extérieure sur l'HTA à court terme en utilisant les concentrations des polluants atmosphériques prises par le réseau de surveillance de la qualité de l'air (ATMO), et à long terme en utilisant les lichens comme bio-indicateurs de cette pollution grâce à leurs propriétés de bioaccumulation des éléments trace-métalliques (ETM). Cependant, seuls les résultats sur le long terme

sont présentés dans ce mémoire. En effet, nous avons choisi de nous concentrer sur les effets à long terme, compte tenu de l'existence de données de biosurveillance environnementale dans la base ELISABET. Ce choix est motivé par le fait que l'analyse de la littérature a montré que les effets à court terme de la pollution atmosphérique étaient largement étayés alors que les effets à long terme étaient plus controversés, du fait de la difficulté à évaluer l'exposition. La biosurveillance lichénique permet d'améliorer cette évaluation et il nous a semblé important de valoriser ses données, à la fois originales et encore inexploitées. Notre choix est également motivé par le fait que la variable sanitaire étudiée est une maladie chronique (l'HTA), elle est donc plus susceptible d'être liée à des expositions chroniques.

Partie I : Généralités sur les maladies cardiovasculaires et la pollution atmosphérique

I.1. Maladies cardiovasculaires

I.1.1. Généralités

« Maladies cardiovasculaires » (MCV) est un terme générique qui désigne un certain nombre de pathologies affectant le cœur et les vaisseaux sanguins :

Les cardiopathies coronariennes ou les cardiopathies ischémiques, caractérisées par l'accumulation du cholestérol dans les artères coronaires. Les plaques du cholestérol vont partiellement obstruer ces artères et diminuer leur diamètre, empêchant le cœur d'être correctement oxygéné. Une crise cardiaque (infarctus de myocarde) peut arriver si une artère coronaire est complètement bouchée par le caillot. Selon l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), il y a environ 120 000 infarctus de myocarde par an en France.

Les Accidents Vasculaire Cérébral (AVC), survenant au niveau des vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau touchent chaque année en France près de 130 000 personnes. L'AVC représente la première cause de handicap acquise de l'adulte, la deuxième cause de démence (après la maladie d'Alzheimer) et la deuxième cause de mortalité (environ 10 % des décès) [10].

Les artériopathies périphériques (APP) caractérisées par un rétrécissement ou un blocage des artères périphériques qui prennent en charge le transfert de l'oxygène et des nutriments vers les membres supérieurs et inférieurs sont responsables d'un nombre non-négligeables d'amputations [11].

Les cardiopathies rhumatismales, conséquences du rhumatisme articulaire aigu, peuvent entraîner des AVC, une insuffisance cardiaque congestive grave et le décès. Les cardiopathies rhumatismales restent la principale cause d'insuffisance cardiaque chez les enfants et les jeunes adultes, ce qui représente au moins 250 000 décès par an dans le monde [12].

Les malformations cardiaques congénitales, avec une incidence est de 8 par 1000 nouveau-né globalement en France [13], peuvent impliquer les parois et valves du cœur,

et les artères et les veines près du cœur. Elles peuvent perturber le flux normal de sang dans le cœur [14].

Enfin, les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires se produisent à cause d'un caillot sanguin dans la veine profonde, le plus souvent dans les membres inférieurs ou dans la veine pulmonaire [15].

Chacune de ces MCV se manifeste cliniquement de façon plus ou moins spécifique. Les signes et symptômes sont résumés en *Annexe 1*.

I.1.2. Épidémiologie

I.1.2.1. Mortalité

Selon l'Organisation Mondiale de la santé (OMS), les MCV représentent 31% des décès dans le monde avec 17,7 million décès en 2015 dont 7,4 millions sont imputables aux cardiopathies ischémiques et 6,7 millions aux AVC [16].

Les MCV causent plus de la moitié des décès en Europe (*Figure 1*) [17]. À elles seules, elles représentent 46 fois le nombre de décès liés au sida, à la tuberculose et au paludisme réunis et 11 fois leur charge de morbidité [17]. Les taux de mortalité par maladies coronariennes et AVC sont généralement plus élevés en Europe centrale et orientale qu'en Europe du Nord, du Sud et de l'Ouest [18].

I.1.2.2. Prévalence

En 2015, plus de 85 millions de personnes étaient atteintes de MCV en Europe. 48% (41,2 million) de cas étaient chez les hommes contre 52% (44,1 million) chez les femmes. Les cardiopathies ischémiques et les artériopathies périphériques ont été les MCV les plus repartis [19]. En France, 5,8 millions de personnes ont été touchées par une MCV en 2015, surtout par les artériopathies périphériques soit environ 45% des MCV [19]. Puis, les cardiopathies ischémiques (16,7% des MCV) et les AVC (6,25% des MCV) [19].

I.1.2.3. Incidence

Il s'agit le nombre de nouveaux cas qui ont développé une MCV dans une population spécifique pendant une période du temps. En Europe, l'incidence de MCV en 2015 était de 11,3 millions de nouveaux cas (5,4 millions d'hommes et 5,8 millions de femmes) [19]. Plus de la moitié de cas concernent des maladies cardiaques ischémiques

avec 2,79 millions d'hommes et 2,78 million de femmes. Par contre, les AVC sont plus répandus chez les femmes (880 000 cas) que chez les hommes (680 000 cas). En totale, 1,6 millions de nouveaux cas d'AVC ont été recensés en Europe, soit 14% de toutes les MCV [19].

En France, le nombre de nouveaux cas de MCV était de 582 764 en 2015 et, comme pour l'Europe, ils concernaient plus de femmes (296 370 cas) que d'hommes (286 394 cas) [19]. De plus, les maladies cardiaques ischémiques et les AVC représentaient environ 42% et 9,8% des MCV [19].

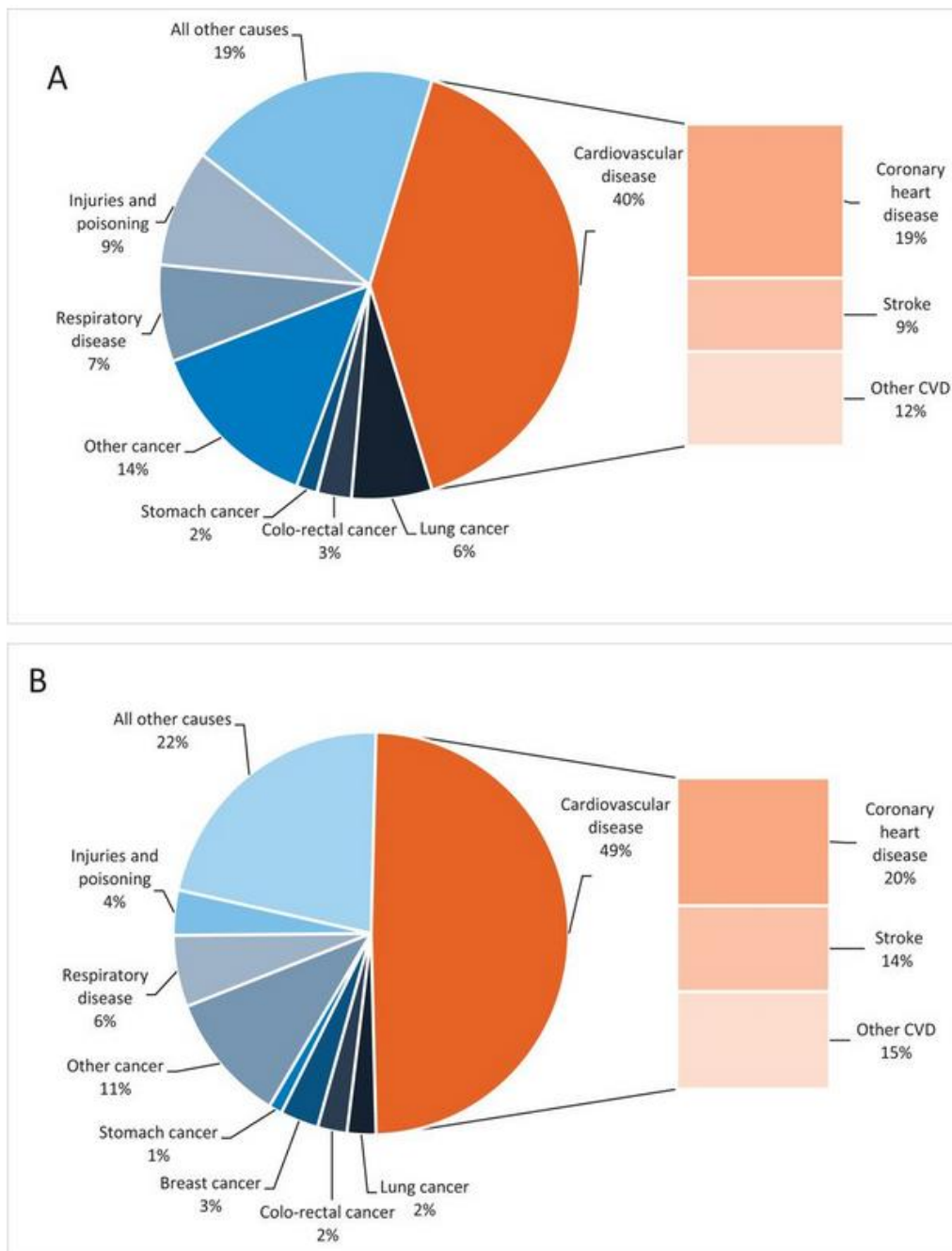


Figure 1 : Proportion de décès dus à des causes majeures en Europe entre 2004 et 2014 chez les hommes (A) et les femmes (B)

I.1.2.4. Facteurs de risques

Il s'agit des facteurs qui augmentent la probabilité d'avoir une MCV. Il y a deux types des facteurs de risques : modifiables (ou endogènes) et non modifiables. Les derniers sont ceux qui ne peuvent pas être supprimés : âge, sexe et patrimoine génétique. Par contre, les facteurs modifiables sont ceux sur lesquels on peut intervenir, soit à l'échelle individuelle (facteurs comportementaux), soit à l'échelle collective (environnementaux).

1.1.2.4.1. Influence de l'âge

Les MCV deviennent remarquablement fréquentes avec l'avancement en âge. Des études chez l'homme ont montré que l'épaississement et la dilatation des parois artérielles sont les changements morphologiques les plus importants, surtout au niveau des artères larges et élastiques, qui apparaissent avec l'âge [20]. Avec l'âge, le taux du remplissage du ventricule diastolique gauche du cœur diminue [21]. Le myocarde compense alors cette situation en augmentant la masse musculaire (l'hypertrophie cardiaque) qui améliore le débit cardiaque sur le court terme, mais peut endommager le fonction du cœur sur la long terme [21]. Un autre effet de l'âge est que les vaisseaux sanguins deviennent rigides à cause de leur calcification, ce qui diminue leur souplesse et leur résistance.

1.1.2.4.2. Influence du sexe

Les hommes ont une incidence plus élevée de maladies cardiaques et à un âge plus précoce, comparés aux femmes. Cependant, l'incidence des MCV chez les femmes ménopausées rejoint celle des hommes. De ce fait, les femmes ont tendance à développer des problèmes cardiaques, en moyenne, 10 ans après les hommes [22].

La sur-incidence de MCV chez les hommes est sans doute à relier au style de vie masculin. En effet, l'augmentation de l'incidence des MCV chez les femmes a suivi l'évolution du mode de vie féminin. Au fur et à mesure que davantage de femmes entrent sur le marché du travail et adoptent les habitudes de vie de leurs homologues masculins (tabagisme actif, vie professionnelles stressantes, etc.), l'incidence des maladies cardiaques chez les femmes augmente surtout dans les groupes les plus âgées [23].

Il existe également une variation des symptômes des MCV en fonction du sexe. Par exemple, les symptômes d'une crise cardiaque chez un homme sont des douleurs thoraciques intenses, une douleur dans le bras ou la mâchoire gauche et une difficulté à respirer [24]. Une femme peut avoir certains de ces symptômes, mais sa douleur peut être plus diffuse, de type indigestion, avec une douleur s'étendant sur les épaules, le cou, les bras, l'abdomen et même le dos [24].

1.1.2.4.3. Rôle des antécédents familiaux

Le fait d'avoir un parent de premier degré (père ou mère) avec une cardiomyopathie majeure le risque d'avoir une maladie coronarienne. Selon l'étude de Framingham,

l'apparition d'une MCV artérioscléreuse et prématurée validée chez un parent, un frère ou une sœur, est associée à un risque 2 fois plus élevé de MCV [25].

1.1.2.4.4. Influence des comorbidités

1.1.2.4.4.1. Hypertension Artérielle

- Définition

La pression artérielle est la force exercée par le sang sur la paroi artérielle. Le sang est pompé dans les artères par le cœur. À chaque battement, le cœur produit deux pressions : la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD). La PAS correspond à la pression dans les artères au moment où le cœur se contracte (systole) et éjecte le sang dans le réseau artériel. Alors que la PAD correspond à la pression dans les artères au moment où le cœur se dilate et se remplit entre deux contractions. Par conséquent, l'hypertension artérielle (HTA) correspond à l'augmentation du flux sanguin artériel qui exerce une force contre la paroi de l'artère. Cette augmentation de pression persiste alors que le sujet est au repos. Un sujet présentant au repos une PAS ≥ 140 mmHg et/ou PAD ≥ 90 mmHg est considéré comme hypertendu.

Dans la plupart des cas, l'HTA est dite primaire ou « essentielle » c'est-à-dire sans cause spécifique identifiée. Cependant, l'âge, la masse corporelle, l'alimentation, le style de la vie et les facteurs génétiques jouent un rôle important par rapport à l'occurrence de ce type d'HTA. Par contre, l'HTA secondaire est une conséquence de certaines pathologies telles que le dysfonctionnement des reins et un déséquilibre hormonal. L'HTA est appelée aussi « le tueur silencieux » parce qu'elle peut être totalement asymptomatiques.

- Diagnostic

En utilisant le sphygmomanomètre, il est possible de mesurer la PAS et la PAD. Les valeurs normales sont 120 mmHg et 80 mmHg respectivement. On dit qu'une personne a une HTA lorsque sa PAS ≥ 140 mmHg et/ou sa PAD ≥ 90 mmHg, après avoir fait plusieurs mesures répétées au cours de trois consultations successives sur une période de 3 à 6 mois [26]. En effet, la pression artérielle peut augmenter selon le niveau d'activité physique, de stress ou de choc émotionnel. Selon le diamètre des artères, la

valeur de la pression artérielle peut augmenter et être comprise entre 120/80mmHg et 140/90mmHg ; la personne est alors en pré-hypertension (Figure 2).

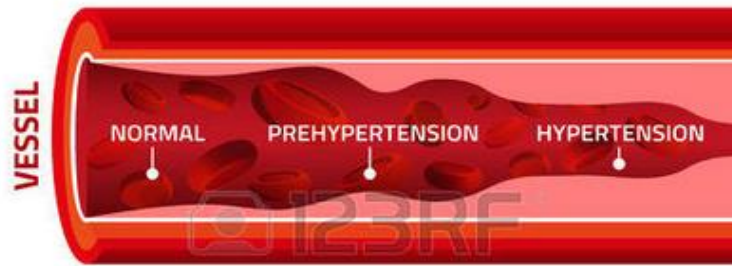


Figure 2 : Changement du diamètre de l'artère en fonction de la pression artérielle

- Complications

Les complications de l'HTA touchent trois organes cibles : les reins, le cœur et le cerveau. Concernant les reins, l'étirement des vaisseaux sanguins à cause de l'augmentation de pression artérielle peut détruire leur fonctionnalité. Dans ce cas, ils ne pourront plus filtrer les déchets du corps qui vont s'accumuler et causer des méfaits tout en augmentant encore plus la pression artérielle [27].

S'agissant du cerveau, plusieurs recherches indiquent que l'augmentation de la pression artérielle conduit à l'accident ischémique transitoire qui est la conséquence d'une interruption temporaire du passage du sang vers le cerveau, en lien avec l'athérosclérose ou des caillots sanguins qui se forment du fait de l'HTA. De plus, l'HTA contribue à la survenue d'un l'AVC du fait de la destruction d'une partie du tissu cérébral par manque d'oxygène et de nutriments.

Enfin, l'HTA a un impact sur le cœur. À terme, elle est responsable de l'infarctus du myocarde, d'une hypertrophie cardiaque et, éventuellement, de l'arrêt cardiaque. En outre, les vaisseaux sanguins peuvent développer des renflements, plus susceptibles d'éclater, provoquant ainsi des anévrismes [28].

- Traitement

Deux approches sont nécessaires pour bien contrôler l'HTA : un traitement pharmacologique et un traitement non pharmacologique.

Le traitement pharmacologique consiste à utiliser des antihypertenseurs afin de contrôler la pression artérielle. Le médicament est choisi en fonction du statut clinique du patient, de l'efficacité et de la tolérance, des comorbidités associées et du coût du traitement et de sa surveillance. En première intention, un seul médicament est prescrit (monothérapie). Cependant, une combinaison de médicaments pourra être utilisée si la monothérapie est inefficace. Les 6 classes de médicaments antihypertenseurs sont présentées en *figure 3*.

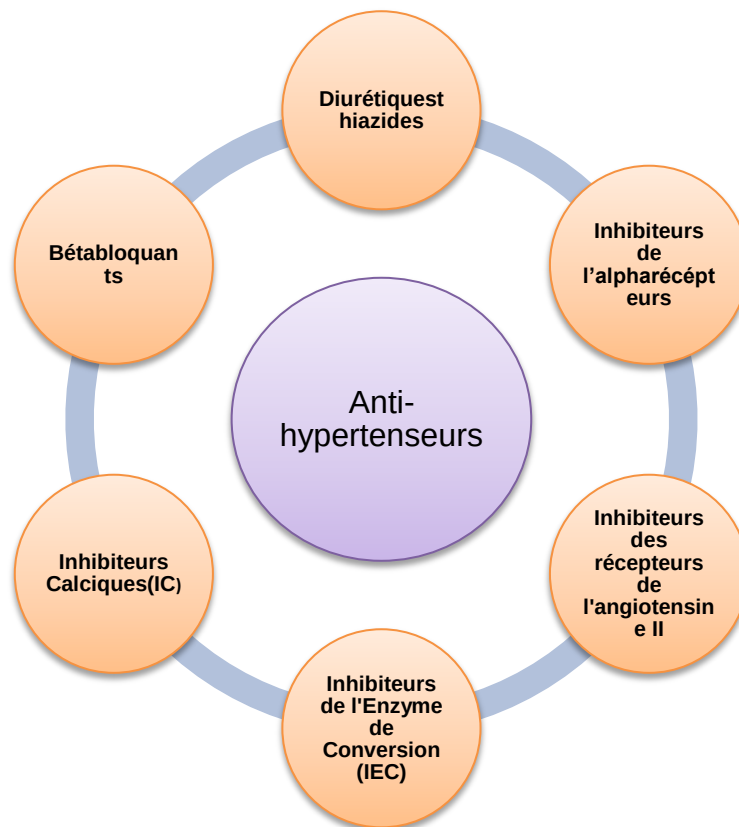


Figure 3: Classes d'antihypertenseurs

Le traitement non pharmacologique vise à améliorer le mode de vie et à changer certaines habitudes qui jouent un rôle délétère sur la pression artérielle :

- limitation de la consommation du sel jusqu'au 6g/jour ;
- pratique d'une activité physique régulière au moins pour 30 minutes 3 fois/semaine ;
- limitation de la consommation d'alcool à moins de 3 verres de vin ou équivalent par jour chez l'homme et 2 verres de vin ou équivalent par jour chez la femme ;
- l'arrêt du tabac ;
- diminution de la consommation de matières grasses.

I.1.2.4.4.2. Influence du diabète

Le diabète de type 1 et de type 2 sont des facteurs de risques importants de MCV et les MCV sont les causes les plus prévalentes de morbidité et de mortalité chez les diabétiques. Il a été mis en évidence que, chez les diabétiques de type 2, le risque d'avoir une condition cardiovasculaire fatale ou pas fatale est, respectivement, de 2 à 3 fois et de 3 à 4 fois plus élevé que chez les non diabétiques [29]. Il a été prouvé que le dysfonctionnement endothélial, l'inflammation, la raideur artérielle et le stress oxydants peuvent être les mécanismes d'action qui favorisent le développement de MCV chez les diabétiques [30].

I.1.2.4.4.3. Influence des dyslipidémies

Il s'agit d'une augmentation des lipides, fondamentalement du cholestérol-LDL et des triglycérides (TG) dans le sang. La dyslipidémie est le facteur de risque le plus important pour l'athérosclérose [31]. Le niveau disproportionné des lipides dans le sang peuvent contribuer à la formation des plaques dans les parois artérielles à cause du dysfonctionnement endothélial, et par conséquent, à l'occurrence de l'HTA, du diabète et des MCV [32].

I.1.2.4.5. Rôle du tabagisme

Le tabagisme est l'un des facteurs de risque le plus important de MCV. L'Europe a le plus haut niveau de prévalence de tabac avec 28% d'adultes fumeurs en population générale [17]. De plus, l'écart historique entre les femmes et les hommes s'est réduit à 5%, ce qui est presque négligeable [17]. L'altération du profil lipidique et de l'agrégation plaquettaire sont deux mécanismes invoqués [33].

Le tabagisme a des effets remarquables sur le cœur et les vaisseaux sanguins : tachycardie, vasoconstriction périphérique, augmentation de la pression artérielle d'environ 10-15 mm Hg, augmentation du travail cardiaque avec une vasodilatation concomitante des artères coronaires. De ce fait, le tabagisme peut induire une ischémie myocardique chez ceux qui ont une cardiopathie coronaire athérosclérose [33]. Les fumeurs ont un risque multiplié par 2 d'avoir un infarctus du myocarde par rapport aux non-fumeurs. Il existe une relation dose-réponse entre le nombre de cigarettes fumées/jour et la probabilité d'avoir une MCV [33].

1.1.2.4.6. Influence de l'alcool

L'effet de la consommation d'alcool sur les MCV est un sujet controversé parce que les complications dépendent de la quantité consommée [34]. La plupart, mais pas toutes, des études épidémiologiques suggèrent une association cardio-protectrice d'une consommation moyenne d'alcool faible à moyenne (1 verre/ jour pour les femmes et 1 à 2 verres/jour pour les hommes) ainsi qu'une diminution de la mortalité, de l'incidence du diabète et des MCV [35,36]. Les effets bénéfiques de la consommation modérée d'alcool vis-à-vis de l'athérosclérose ont été attribués à ses effets antioxydants et anti-inflammatoires, ainsi qu'à son action sur la fonction vasculaire. Dans ce cadre, une partie de ces effets peut être attribuée aux polyphénols contenus principalement dans le vin et la bière, parce que ces composés présentent des propriétés antioxydants, anti-cancérogènes, anti-inflammatoires, hypotensives ou même anticoagulantes [37]. La consommation modérée de vin rouge serait la plus favorable [36].

En revanche, la consommation excessive d'alcool est toxique pour le cœur et la santé globale [38]. Elle est une des causes communes d'hypertension réversible, de fibrillation auriculaires et de MCV [36]. De là, l'alcool est une épée à double tranchant. Sa consommation excessive augmente les risques des AVC, de cardiomyopathies, de dysrythmies cardiaques et d'arrêt cardiaque soudain [38].

1.1.2.4.7. Effet de l'activité physique

L'activité physique (AP) est un facteur de risque important à prendre en compte par rapport aux MCV. Il existe deux types d'AP ; celle pratiquée durant les loisirs et celle effectuée durant les activités professionnelles. Ces deux types d'AP pourraient avoir des bénéfices sanitaires. Cependant, il a été remarqué que l'AP professionnelle lourde pourrait être nocive [39]. Les avantages de l'AP sont nombreux. Par exemple, la réduction de la mortalité chez les hommes et les femmes, indépendamment de leurs âges [40] ainsi que la réduction des AVC chez les adultes de différents groupes d'âges. La réduction du risque d'AVC est estimée de 11 à 15% pour les AP modérés et de 19 à 22% pour les AP intenses [41]. Par ailleurs, les personnes qui font de l'AP régulièrement sont moins exposées au stress oxydant et aux changements épigénétiques négatifs [41]. L'AP diminue la concentration et la densité des LDL et elle diminue le risque athérogène [42]. De plus, une augmentation du cholestérol HDL et une diminution des TG ont été reliées à une AP modérée et régulière [42]. L'AP augmente l'interleukine-6 (IL-6), ce qui inhibe le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) [42]. Par conséquent, la résistance de l'insuline

diminue et la lipolyse augmente, ce qui empêche l'accumulation des lipides et la formation d'athérosclérose. Enfin, son effet anti-thrombotique joue un rôle important par rapport à la protection du système cardiovasculaire [42].

Il faut noter également que la marche rapide est associée à une diminution du calcium de l'artère coronaire (OR= 0,62, IC95%= 0,40-0,96) [42]. Les lignes directrices actuelles recommandent de faire 30 minutes d'exercice modéré, comme la marche rapide, au moins 5 jours par semaine, ou 20 minutes d'exercice intense trois fois par semaine [43,44]. Ces recommandations sont valables quel que soit l'âge, y compris chez les plus de 65 ans [44].

1.1.2.4.8. Influence de l'alimentation

La santé cardiovasculaire est fortement liée au style alimentaire individuel. Les fruits et légumes représentent une source importante de nutriments, de fibres et de vitamines/minéraux [45]. La mortalité par MCV est réduite de 4% (HR 0,96 [0,92 – 0,99]) pour toute augmentation d'une portion de fruits et légumes, de 5% pour les fruits seuls et de 4% pour les légumes seuls [46]. Les légumes ont des caractéristiques cardio-protectrices. En effet, les mécanismes d'action potentiels impliquent des effets antioxydants, anti-inflammatoires, antiagrégants plaquettaires, ainsi qu'une régulation de la glycémie, de la pression artérielle et de profil lipidique [47].

S'agissant des fruits, il a été observé qu'un régime alimentaire contenant une faible consommation de fruits est considéré comme le 3^{ème} facteur de risque le plus important de MCV après l'HTA et le tabagisme [48]. Un autre aliment cardioprotecteur est le poisson, et plus particulièrement le poisson riche en acides gras omega-3, surtout à longues chaînes [49–51]. Les poissons gras sont les plus riches en omega-3 : saumon, maquereau, sardines, anchois, truites et thons [49]. Les acides gras omega-3 augmentent significativement le seuil d'arythmie, réduisent la pression artérielle ainsi que l'agrégation des plaquettes et soutiennent la fonction endothéliale et artérielle [51]. Selon les recommandations européennes pour la prévention des MCV, il est conseillé de consommer 250-500mg/jour de poissons gras, ou 200g deux fois par semaine, selon les recommandations américaines [49,50].

En revanche, la viande est considérée comme un facteur de risque de MCV du fait de sa richesse en acides gras saturés et en cholestérol [52]. Il existe deux types de viandes selon l'utilisation de sel ou de conservateurs : la viande transformée et la viande

fraîche non transformée. L'incidence des MCV est augmentée de 42% chez les personnes ayant une forte consommation de viande transformée, comparées à celles qui n'en mangent pas [52].

C'est pourquoi le régime alimentaire méditerranéen est considéré à l'heure actuelle comme le modèle alimentaire le plus protecteur vis-à-vis des MCV [53,54]. Ce régime est défini par une consommation élevée de fruits et légumes, de l'huile d'olive, des noix et des céréales, une consommation modérée de poissons, de volailles et de vin rouge et une consommation réduite de produits laitiers, de viande rouge fraîche et transformée et de desserts [53]. En effet, dans les pluparts de cas, une alimentation déséquilibrée conduit au syndrome métabolique caractérisé par une dyslipidémie, une obésité, de l'hypertension et une intolérance au glucose [54]. Sachant que chaque anomalie est un facteur de risque indépendant de MCV, le régime méditerranéen lutte contre le syndrome métabolique dans son ensemble.

1.1.2.4.9. Facteurs de risques environnementaux

Six facteurs de risque environnementaux ont été identifiés :

- *la température ambiante*, qui serait responsable de 17% de la mortalité cardiovasculaire en 2015 en Chine [55]. Des températures extrêmes, chaudes ou froides, peuvent provoquer des MCV, surtout en hiver. Contrairement à la pression et à l'humidité ambiante, la température a un effet plus clairement établis ;
- *la pollution atmosphérique intérieure* en lien avec le monoxyde de carbone (CO) émis par les appareils de chauffage et de cuisson ainsi que par le tabagisme qui affectent tout particulièrement les femmes et les enfants. L'OMS estime que 15% de décès dans le monde par cardiopathies ischémiques sont attribués à la pollution atmosphérique intérieure [55] ;
- *l'exposition au bruit* soit au travail (exposition professionnel) soit au trafic. Il a été observé que l'exposition à plus de 65 dBA lié au trafic pendant la journée et à plus de 55 dBA pendant la soirée, est significativement associée, non seulement aux MCV mais aussi aux maladies respiratoires et au diabète [56]. Un des mécanismes avancé serait l'augmentation de la pression artérielle [56] ;
- *les polluants organiques et plastiques* liés à l'alimentation comme les polluants organiques persistants non-biodégradables qui s'accumulent dans l'environnement

puis dans les tissus adipeux de l'être humain. Ainsi, les phtalates et le bisphénol A sont des substances ubiquitaires dans la production du plastique ;

- *la pollution atmosphérique extérieure* qui comprend les particules fines et les polluants gazeux (voir chapitre suivant) ;
- *les métaux* : ce sont des polluants environnementaux importants à prendre en compte. Ils existent dans l'environnement naturellement (par exemple l'arsenic est présent dans l'eau souterraine et le cadmium s'accumule dans les feuilles de tabac), ou en lien avec les activités humaines comme la présence du plomb dans les fuels. Les métaux les plus corrélés avec les MCV sont le plomb (Pb), le cadmium (Cd), l'arsenic (As) et le mercure (Hg) [57,58]. Il a été montré que l'exposition à ces métaux augmente la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire. Ces métaux sont également associés à l'HTA avec une évidence limitée pour l'As. Le doublement de la concentration sanguine en Pb est associée avec une augmentation de 1 à 1,25 mm Hg de la PAS et de 0,6 mm Hg de la PAD [58]. De même, le Cd est associé à une élévation de la PAS de 1,36 mm Hg et de la PAD de 1,68 mm Hg [58]. L'exposition au Pb est également associée aux dyslipidémies car il favorise l'oxydation du cholestérol LDL et le développement de l'athérosclérose. L'absorption de ces métaux dans l'organisme humain est surtout par les voies respiratoires.

Différentes méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire ont été proposées afin d'attribuer un niveau de risque pour chaque patient. Elles incluent l'âge, le sexe, le niveau de cholestérol, le tabagisme et la PAS (*Annexe 2*).

I.2. Pollution atmosphérique extérieure

I.2.1. Généralités

L'air est un mélange de gaz, principalement d'azote (78%) et d'oxygène (21%) en plus des autres gaz présents en très faible quantité comme le dioxyde de carbone, les oxydes d'azote (NO_x), le dioxyde de soufre (SO₂), l'ozone (O₃), l'argon et les composants organiques volatils (COVs). La pollution atmosphérique comprend aussi tous les polluants solides et ne pas seulement les gaz. La loi n° 96-1236 du 30 décembre 1996 sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie, appelée loi LAURE, rend obligatoire la surveillance de la qualité de l'air, la définition d'objectifs de qualité et l'information du public. La surveillance est assurée par l'État, [59].

Selon l'OMS, la pollution atmosphérique a été identifiée comme une contamination de l'environnement intérieur ou extérieur par une substance chimique, physique ou biologique qui modifie les caractéristiques naturelles de l'atmosphère. D'après non seulement l'OMS, mais aussi l'Agence Européen de l'Environnement (EEA) et l'Agence Américaine de Protection de l'Environnement (US-EPA), les polluants atmosphériques les plus concernés en termes de santé publique sont les particules fines, le monoxyde de carbone (CO), le dioxyde de l'azote (NO₂), l'O₃ et le SO₂ [60–62].

La pollution de l'air est soit une pollution intérieure aux locaux (celle présente dans un lieu fermé comme une maison ou un bâtiment) soit une pollution extérieure aux locaux, appelée aussi pollution ambiante. Dans la suite de ce mémoire, seule la pollution atmosphérique extérieure sera considérée.

1.2.2 Sources de polluants extérieurs

Les sources de polluants atmosphériques peuvent être, d'un part, naturelles, comme les éruptions volcaniques, les incendies de forêts, les pollens ainsi que les érosions éoliennes qui émettent une quantité large de particules. D'autre part, ces sources peuvent être anthropogéniques. Il s'agit de l'émission des polluants atmosphériques liée à l'activité humaine. Par exemple, les émissions industrielles, les incinérateurs de déchets et les centrales électriques ainsi que les émissions dues aux combustibles fossiles dans les véhicules. Enfin, une autre source importante de pollution est l'agriculture (pesticides, engrais et épandage de boues issues des stations d'épuration).

Lorsque les polluants sont émis directement de leurs sources dans l'atmosphère, on les appelle des polluants primaires. Cette catégorie de polluants a un effet néfaste sur l'environnement comme le réchauffement climatique et les pluies acides. Cependant, sous l'effet des radiations solaires, les polluants primaires réagissent entre eux en formant des polluants secondaires. De ce fait, les effets des polluants primaires sur l'environnement peuvent être directs et indirects.

L'O₃ est le polluant secondaire le plus important. Il est formé par la transformation des hydrocarbures et des NO_x (NO+NO₂), qui sont des polluants primaires, sous l'effet du rayonnement solaire. L'O₃ est ainsi formé dans les basses couches de l'atmosphère (troposphère) où il peut exercer ses effets délétères sur la santé (*Figure 4*). Par contre, l'O₃ stratosphérique (couche au-dessus de la troposphère) est protecteur en protégeant

des rayonnements ultra-violet (UV), surtout de type UVB et UVC qui sont les plus dangereux.

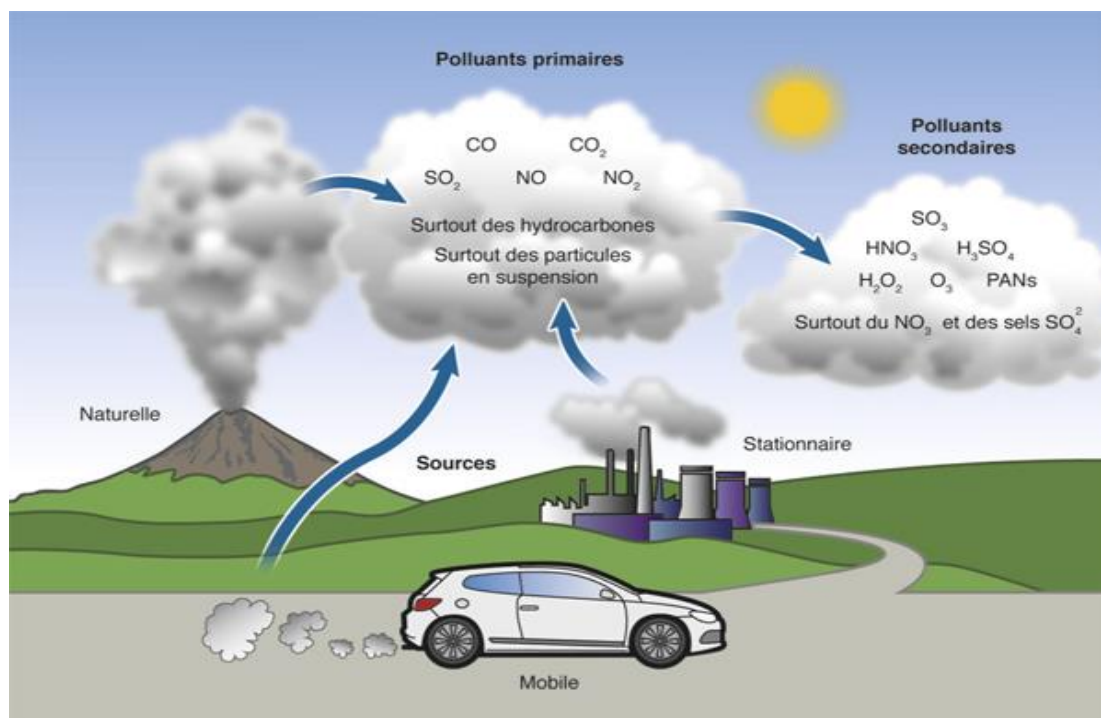


Figure 4: Formation des polluants primaires et secondaires dans l'atmosphère

I.2.3 Règlementations

Après le smog de Londres en 1952 et ses milliers de décès prématurés, l'Europe a commencé à bien prendre en compte le sujet de la pollution atmosphérique, en mettant en place des politiques et des réglementations visant à la contrôler, depuis les années 1970. En 1979, la première conférence mondiale sur le climat a été organisée à Genève, suite à la découverte du rôle de la pollution atmosphérique dans le phénomène de pluie acide ; 32 pays signent la Convention sur la pollution atmosphérique transfrontalière à long distance afin de contrôler les émissions surtout de SO₂, face au constat des impacts de la pollution atmosphérique sur l'environnement et la santé humaine. Depuis la mise en application de cette convention en 1983, d'autres accords internationaux ont été établis impliquant non seulement le SO₂ mais de nombreux nouveaux polluants.

En France, la surveillance de la qualité de l'air est obligatoire depuis 1996 avec la loi LAURE qui a reconnu à chacun « le droit de respirer un air qui ne nuise pas à sa santé ». Les objectifs à atteindre en termes de qualité de l'air et les seuils et valeurs limites à ne pas dépasser sont définis non seulement au niveau national mais aussi au niveau européen. Les directives européens 2004/107/CE et 2008/50/CE fixent les normes

sanitaires à respecter. Elles imposent la surveillance de la qualité de l'air et en même temps, la mise en place d'actions et d'information des populations en cas de dépassements des valeurs seuils. La directive européenne 2016/2284 a fixé de nouveaux objectifs de réduction des émissions, et est à l'origine de la mise en place de programmes nationaux de lutte contre la pollution atmosphérique et la réalisation d'inventaires nationaux des émissions. Conformément à cette directive, un système d'inventaire des émissions de pollution atmosphérique existe en France, et plusieurs inventaires sont réalisés chaque année par le Centre Interprofessionnel Technique d'Études de la Pollution Atmosphérique (CITEPA) pour répondre aux différentes exigences normatives, nationale ou internationale.

Le dispositif national de surveillance de la qualité de l'air en France est effectuée par plusieurs instances [63] : 1) le Ministère de l'Environnement qui est en charge de définir les réglementations de cette surveillance et de mettre en place le Plan National de Surveillance de la Qualité de l'Air ambiant (PNSQA). Ce plan comprend les orientations organisationnelles, techniques et financières du dispositif national ; 2) le Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air (LCSQA) qui a pour mission la coordination scientifiques et technique de la surveillance et la vérification de la conformité du dispositif avec les exigences européennes ; 3) les Associations Agréées de la Surveillance de la Qualité de l'Air (AASQA) qui surveillent la qualité de l'air à l'aide d'un réseau de stations de mesures. Les AASQA sont regroupées au sein de la Fédération des Associations de Surveillance de la Qualité de l'Air (ATMO) qui a, en référence à la loi LAURE, trois missions principales : 1/ élaborer la surveillance et l'information sur la qualité de l'air, 2/ diffuser des résultats et des prévisions et 3/ informer les préfets et le public s'il y a un dépassement des seuils d'alerte des polluants atmosphériques surveillés.

En France, afin d'évaluer la qualité de l'air, 650 stations surveillent la qualité de l'air 24h/24h et 7j/7 dans chaque région française dont 62 dans les Haut-de-France [64]. Au niveau budgétaire, en 2014, 64 millions d'euros ont été dépensés par les dispositifs de surveillance de la qualité de l'air.

I.2.4 Principaux polluants

I.2.4.1. Polluants réglementés

Il s'agit des polluants qui sont utilisés comme indicateurs de la qualité de l'air en France et en Europe. Les réglementations ont pour objet d'évaluer l'exposition aux

polluants atmosphérique, d'avoir des informations par rapport à la qualité de l'air et de limiter la pollution d'air.

Afin d'éviter, de prévenir ou de réduire les effets nocifs des polluants atmosphériques sur la santé humaine ou sur l'environnement dans son ensemble, les réglementations imposent un objectif de qualité qui est défini par une concentration de polluants atmosphériques à atteindre à long terme sauf lorsque cela n'est pas réalisable par des mesures proportionnées, ainsi que les valeurs limites qui sont des niveaux à ne pas dépasser et qui sont fixés sur la base des connaissances scientifique [65]. Ainsi, il existe, pour chaque indicateur, un seuil d'information et de recommandation comprenant le niveau de concentration des polluants atmosphériques au-delà duquel une exposition de courte durée présente un risque sanitaire pour l'ensemble de la population mais aussi pour des groupes particulièrement sensibles de la population, rendant nécessaires des informations immédiates et adéquates [65]. Le détail des différents seuils selon les directrices françaises, européennes et internationales sont présenté en *Annexe 3,4 et 5*.

1.2.4.1.1. Polluants gazeux

Les NO_x : ils comprennent le NO et le NO_2 . Le NO est formé pendant les processus de combustion comme dans les centrales électriques mais surtout dans le secteur du trafic routier qui représente 61% des émissions NO_x [66]. Puis lorsqu'il est émis dans l'air, il réagit avec l'oxygène pour former le NO_2 [67]. Au niveau des effets nocifs sur l'homme, contrairement au NO_2 , le NO est moins concerné [68]. D'un point de vue écologique, les NO_x jouent un rôle important dans la formation des pluies acides en plus de la formation de l' O_3 troposphériques [69].

Le SO_2 : comme les NO_x , il est le résultat de processus de combustion. Les centrales thermiques sont la source la plus importante de SO_2 [68]. 83% de SO_2 est émis par l'industrie [66]. Les effets écologiques sont représentés par sa contribution aux pluies acides, en plus de la dégradation du feuillage et la diminution de la croissance des plantes [70].

Les COVs : ils comprennent les BTEX (Benzène, Toluène, éthyle benzène et xylène), les HAP (Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques) et les aldéhydes [68]. Cependant, les COVs règlementés sont le benzène et le benzo(a)pyrène [64]. Les sources naturelles des COVs sont les végétaux, alors que les sources anthropogéniques varient entre les émissions de véhicules, les émissions des raffineries de pétrole, l'utilisation de

solvants ainsi que les produits ménagers [71]. De plus, les COVs jouent un rôle dans le changement climatique et la formation de l'O₃ dans la troposphère [72].

Le CO : il s'agit d'un gaz sans odeur ni couleur qui est produit par la combustion incomplète de combustibles fossiles, d'huile naturelle et de bois. Cela se produit dans les chaudières mal réglées et les émissions des véhicules [69].

L'O₃ : ce gaz est formé par des réactions chimiques à partir de certains polluants primaires comme les NO_x et les hydrocarbures. Le soleil dégrade l'O₂ afin de construire des atomes d'oxygène qui ne sont pas stables et qui vont se combiner avec les NO_x et hydrocarbure. Ces réactions arrivent essentiellement au cours de période de fort ensoleillement (l'été) [68]. Ecologiquement, l'O₃ détruit la végétation.

I.2.4.1.2. Particules

Le terme « particules » renvoie à un mélange de particules solides et des gouttelettes liquides dans l'air (aérosols). Elles sont classées selon leur diamètre aérodynamique ; celles qui sont $\leq 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (PM₁₀) sont les particules inhalables et celles qui sont $\leq 2,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (PM_{2,5}) sont appelées particules fines. En outre, les PM_{2,5-10} sont les particules grossières et les PM_{0,1} sont les particules ultrafines (PUF). Les particules (PM) peuvent être émises directement dans l'atmosphère par les cheminées, les routes non pavées et les industries chimiques, ou indirectement, à partir des réactions chimiques d'autres polluants atmosphériques notamment les NO_x et le SO₂. Les secteurs le plus émetteurs de PM sont les secteurs résidentiel et tertiaire. Ils émettent 31% de PM₁₀ ainsi que 49% de PM_{2,5} [66].

I.2.4.1.3. Métaux

Les métaux lourds sont persistants et s'accumulent dans l'environnement [73]. Ils sont issus de plusieurs sources anthropogéniques comme les mines, les trafics automobiles, les centrales thermiques et métallurgiques. Leur toxicité est liée à leur capacité à s'accumuler dans les organismes vivants et dans l'environnement. 4 métaux lourds sont réglementés ; le nickel (Ni), le Pb, le Cd et l'As [64].

I.2.4.2. Polluants non règlementés

Les AASQA surveillent plus de 30 polluants et familles de polluants dont seuls 12 d'entre eux sont règlementés. Les polluants mesurés mais non-règlementés sont [64] :

- 4 COV : toluène, ethylbenzène, (m+p) xylènes et o-xylène ;
- 12 HAP : fluoranthène, benzo(a)anthracène, benzo(ah)anthracène, benzo(b)fluoranthène, benzo(k)fluoranthène, benzo(j)fluoranthène, benzo(ghi)pérylène, indéno(1,2,3-cd)pyrène, anthracène, chrysène, phénanthrène et pyrène ;
- 4 familles de Polluants Organiques Persistants (POP) : pesticides, dioxine, furane et les polychlorobiphényle de type dioxine (PCB-DL) ;
- les poussières sédimentables ;
- le fluor, l'iode et le radon ;
- les pollens ;
- la radioactivité : rayonnement alpha, bêta, gamma.

I.2.5. Évolution de la qualité de l'air en France

De 2000 à 2015, la qualité de l'air en France s'est améliorée. Pendant cette période, quatre polluants ont été suivis (le SO₂, les NO_x, l'O₃ et les PM₁₀), dans les villes à proximité des sources d'émission (trafic routiers et industries) et également dans les villes éloignées de ces sources (*Figure 5*). Il a été observé une diminution significative des concentrations de trois polluants, surtout le SO₂ qui a diminué de 74%. Les NO_x et PM₁₀ ont, quant à eux, baissé de 47% et de 39% respectivement [74]. Par contraste, l'O₃, qui est très dépendant des conditions météorologiques, n'a pas diminué significativement.

La raison qui explique l'évolution favorable du SO₂ est le développement des énergies renouvelables, des actions d'économie d'énergie ainsi que l'application des normes dans les industries. Pour les NO_x, c'est le progrès dans le secteur du transport routier avec la mise en place de normes d'émissions des véhicules [74]. De même, pour les PM₁₀ ; c'était grâce à des améliorations dans plusieurs secteurs d'activité comme l'arrêt d'exploitation des mines à ciel ouvert et souterraine et la mise en place de filtres à particules [74].

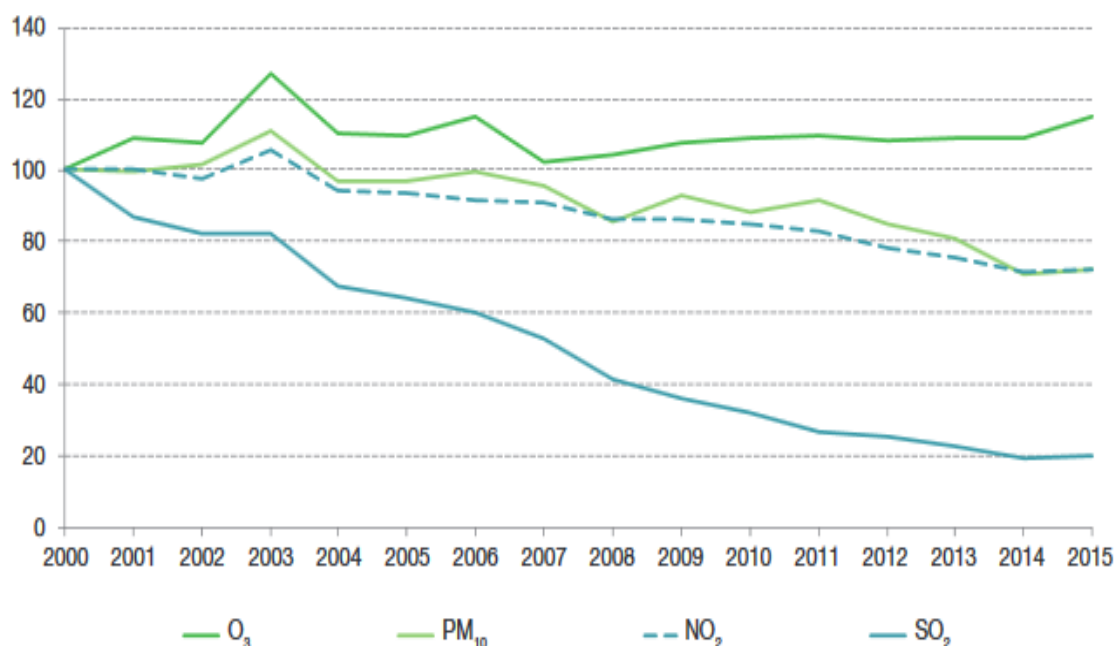


Figure 5 : L'évolution des concentrations en SO₂, NO₂, PM₁₀ et O₃ sur la période 2000-2015 [74]

I.2.6. Effets de la pollution atmosphérique extérieure sur la santé

Selon l'OMS, 7 millions de décès prématurés sont attribuables chaque année dans le monde à la pollution atmosphérique [75]. De plus, on dénombre 600 000 décès/an en Europe dont au moins 48 000 en France, ce qui représente 9% de la mortalité française [76]. L'effet de la pollution atmosphérique sur la santé humaine varie selon les concentrations des polluants atmosphériques et la durée de l'exposition. La pollution atmosphérique extérieure a des impacts sanitaires sur les systèmes suivants :

- Système respiratoire

Les effets sanitaires les plus communs sont les troubles respiratoires. Il a été remarqué que l'exposition à court terme aux polluants atmosphériques diminue la fonction respiratoire [77]. De plus, après l'exposition à court terme aux concentrations élevées de SO₂, NO_x et certains métaux comme l'As, le Ni et le vanadium (V), l'individu aura une irritation nasale et laryngée, suivie par une bronchoconstriction et une dyspnée [78]. Au niveau de l'exposition chronique ou à long terme, la pollution atmosphérique extérieure augmente l'incidence de l'asthme, de l'emphysème et de cancer du poumon [78]. En 2013, le Centre International de Recherche sur le Cancer a classé la pollution atmosphérique extérieure comme cancérigène certain pour l'homme (Groupe 1) [76]. Les autres polluants ayant un effet remarquable sont les PM et l'O₃. Ils diminuent la fonction

respiratoire, induisent l'asthme et les maladies pulmonaires obstructives chroniques en réponse à une exposition à long terme [79,80]. Il est important aussi de prendre en compte les personnes qui ont déjà des problèmes respiratoires parce que l'exposition aux polluants atmosphériques va exacerber ces pathologies.

- Système cardiovasculaire

Parmi l'ensemble des décès attribuables à la pollution atmosphérique extérieure, 60 à 80% sont dus aux MCV [81]. En outre, deux tiers des décès attribuables aux particules fines sont dus à des pathologies cardiovasculaires [79]. Au niveau de l'exposition à court terme, il a été remarqué que la mortalité cardiovasculaire augmente de 0,40 à 0,88% ainsi que de 0,84% pour chaque augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO_2 et $\text{PM}_{2,5}$ respectivement [81]. L'insuffisance cardiaque congestive ainsi que les AVC sont également fortement liés à l'exposition aux polluants gazeux (NO_2 , SO_2 et CO) à court terme [81]. Cependant, les effets cardiovasculaires les plus remarquables sont ceux qui arrivent lorsque l'individu est exposé à long terme aux polluants atmosphériques : 13% de la mortalité par MCV est attribuable à l'exposition au NO_2 à long terme et 11% à l'exposition aux $\text{PM}_{2,5}$ à long terme [81]. Ces deux polluants augmentent le niveau de calcium dans l'artère coronaire et, par conséquent, favorisent l'artériosclérose prématurée.

- Système nerveux

La pollution atmosphérique est associée à des dysfonctionnements cognitifs exacerbés et à des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer et de Parkinson [82]. Il a été remarqué que les individus qui ont plus de 60 ans et qui habitent à côté d'une route à fort trafic depuis plus de 12 ans, ont un risque plus élevé de développer une déficience cognitive légère à cause de leur exposition aux particules fines [82]. Par ailleurs, un lien a été montré entre la pollution atmosphérique et l'autisme chez les enfants, surtout lorsqu'ils sont exposés à l' O_3 et aux $\text{PM}_{2,5}$ [83]. Les mécanismes d'action de ce type d'effets seraient la neuro-inflammation et la formation d'espèces réactives de l'oxygène.

Certaines populations sont plus vulnérables ou sensibles aux polluants de l'air : 1) les personnes âgées qui peuvent être rapidement impactées à cause de leur système immunitaire déprimé, des maladies existantes et de l'accumulation des agents toxiques dans leurs corps [84], 2) les femmes enceintes : le niveau de preuve est suffisant pour la

prématurité, la croissance fœtale, l'hypertension gravidique et la pré-éclampsie. Des recommandations spécifiques doivent être données aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes afin de les protéger. [85].

I.2.7. Évaluation de l'exposition aux polluants atmosphériques

I.2.7.1. Stations de mesures

Il existe trois types de stations classées selon leur objectif de surveillance; les stations de fond qui sont localisées dans les zones rurales ou dans les centres urbains et à leur périphérie, les stations d'observation qui sont utilisées à la demande, par exemple en appui à la modélisation ou la prévision et, enfin, les stations de proximité qui mesurent l'exposition à proximité d'une infrastructure routière ou d'un site industriel (*Figure 6*).



Figure 6 : Station de mesure de la qualité de l'air dite de « trafic » Hauts-de-France [64]

Pour que le public puisse être informé de la qualité de l'air journalière, l'Indice de la Qualité de l'Air (IQA) a été mis en œuvre au niveau régional par l'arrêté du Ministère de l'Environnement du 22 juillet 2004. Il s'agit d'un nombre entre 1 et 10 accompagné d'un qualificatif (*Figure 7*). Pour les agglomérations de plus de 100 000 habitants, cet indice, calculé obligatoirement par l'AASQA de la région est appelé « Indice-ATMO ». Quatre polluants atmosphériques sont surveillés par cet indice : le SO₂, le NO₂, l'O₃ et les PM. Cependant, pour les zones où il y a moins de 100 000 habitants, l'IQA surveille au moins un polluant parmi les quatre et, dans ce cas, il s'appelle « IQA simplifié ».

Dans les études épidémiologiques anciennes, l'évaluation de l'exposition reposait uniquement sur les données issues des réseaux de surveillance de la qualité de l'air. Cette façon d'évaluer l'exposition présente toutefois des limites, en particulier une forte imprécision. En effet, une personne est soumise à une exposition globale qui comprend la pollution de fond (à laquelle elle est exposée en permanence) et une exposition de proximité. Le recours aux données réseaux ne prend en compte que la composante de fond et ne tient pas assez compte de la pollution de proximité.

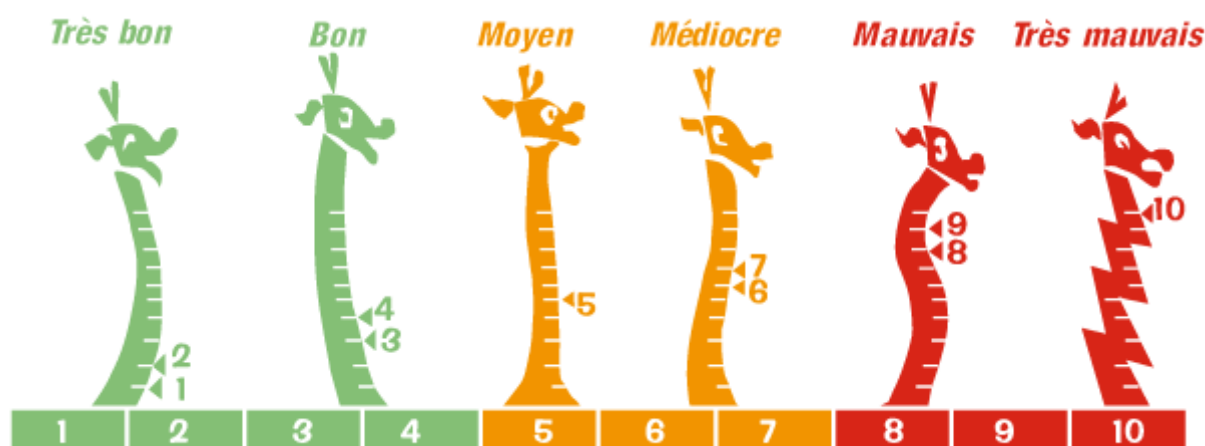


Figure 7 : l'Indice-ATMO en chiffres et qualificatifs [86]

1.2.7.2. Modélisation

Pour améliorer la précision de l'évaluation des expositions, des modèles prédictifs ont été élaborés. La modélisation des niveaux d'exposition est la construction d'un modèle prédictif de concentrations des polluants atmosphériques, à partir des données réelles, qui permet d'analyser les phénomènes réels et prévenir les résultats à venir [87]. Autrement dit, c'est une simulation. Le modèle Land Use Regression (LUR) est un exemple de modélisation des stations de mesures de la qualité de l'air qui, en plus de leur efficacité à mesurer les variations temporelles, sont capable de prendre en compte les variations d'exposition au niveau spatial. Le LUR nous permet d'estimer l'exposition en géocodant l'adresse des participants. Cette technique prend en considérations plusieurs éléments comme la source de la pollution, la densité de la population dans une zone géographique spécifique, le trafic ainsi que la topographie, la température, la pression, l'humidité, les niveaux de précipitations et la vitesse et la direction des vents. Cependant, ce type de modèle est difficile à appliquer puisqu'il demande une grande quantité de données et la

précision dépend toujours de la densité des points de mesures des polluants. Une alternative à la modélisation est le recours aux données de bio-surveillance environnementale.

1.2.7.3. Bio-surveillance environnementale

La bio-surveillance est définie par l'utilisation des réponses, à tous les niveaux d'organisation biologique (moléculaire, biochimique, cellulaire, physiologique, tissulaire, morphologique, écologique), d'un organisme ou d'un ensemble d'organismes pour prévoir et/ou révéler une altération de l'environnement et pour en suivre son évolution [88]. L'utilisation de cette technique a commencé après avoir proposé d'utiliser les lichens comme « hygiomètres » de la qualité de l'air par Nylander à la fin du 19^{ème} siècle. Cette approche consiste à observer et mesurer non seulement les impacts ou les effets des polluants sur l'environnement mais aussi les caractéristiques écologiques et climatiques du territoire [88]. Un avantage de cette méthode est qu'elle emploie plusieurs modèles végétaux et fongiques : le tabac, les bryophytes et les lichens pour l'air, le ray-grass, le chou, le trèfle et les champignons pour les sols et les élodées, les lentilles d'eau et les bryophytes pour les milieux aquatiques (*Figure 8*) [88]. La limite majeure de cette méthode est la nature biologique de l'organisme, ou de l'indicateur biologique, dont la sensibilité et l'abondance dans l'environnement peuvent varier.

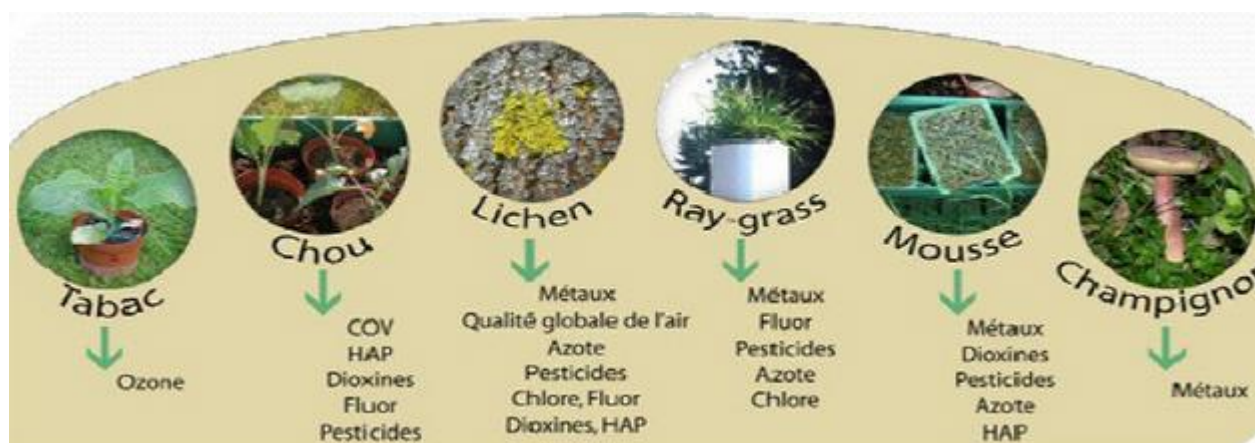


Figure 8: Les principaux modèles végétaux et fongiques de la bio-surveillance de la qualité de l'air (Source : SIGLES)

La biosurveillance peut être effectuée en faisant un prélèvement sur les organismes naturellement présents dans l'environnement étudié. Dans ce cas, on l'appelle une « biosurveillance *in situ* ou passive » et elle est utilisée pour observer les impacts sur le long terme. Sinon, il existe un autre type appelée la « biosurveillance active » conçue afin

d'observer les impacts à court terme [89]. Il s'agit d'une approche qui consiste à faire une transplantation d'échantillons, sous certaines conditions, dans un laboratoire puis de les introduire dans le site d'étude. Il existe quatre concepts de la biosurveillance classés en fonction du niveau atteint de l'organisme :

- **La bioindication** : il s'agit de remarquer les effets de la pollution sur un organisme, une partie de l'organisme ou une communauté d'organismes (biocénose). Ces effets se manifestent au niveau morphologique, tissulaire ou physiologique et ils sont visibles. Un exemple de la bioindication est la nécrose foliaire des feuilles du tabac à cause de l'O₃ [88,89] ;
- **La biointégration** : c'est l'observation des effets au niveau structurel mais à l'échelle de la communauté ou de la population et non à l'échelle individuelle [89];
- **Le biomarquage** : c'est une approche qui utilise des marqueurs biochimique ou génétiques afin de déterminer l'effet du polluant. Les effets ne sont pas visible à l'œil nu ;
- **La bioaccumulation** : c'est le fait que le polluant s'accumule et se concentre dans l'organisme. C'est cette dernière approche qui sera utilisée dans l'enquête ELISABET.

Le lichen est une unité de deux organismes; un champignon et une algue (ou cyanobactérie) qui se développe au tronc d'arbres. Il existe plusieurs espèces qui ont des tailles, couleurs et formes différents. *Xanthoria Parietina* (Figure 9) est l'espèce le plus commun dans la région de Nord Pas De Calais et, de là, elle a été choisie pour cette étude. Les lichens représentent un bon moyen d'évaluation de la qualité de l'air parce qu'ils ne possèdent pas des racines et ils ont dépendant à l'air pour leurs nutrition. De plus, ils ont la capabilité d'accumuler les éléments trance-métalliques en plus de l'azote et le soufre. Par conséquent, ils sont considérés comme de bons bioindicateurs de la bioaccumulation des polluants, sur le long terme, ainsi que leur biodisponibilité qui est la fraction réellement absorbée par un organisme vivant.



Figure 9 : L'espèce lichénique *Xanthoria Parietina* (Source : SIGLES)

I.3. Bilan des connaissances sur le lien entre la pollution atmosphérique extérieure et l'hypertension

Afin de bien comprendre le lien entre la pollution atmosphérique et l'hypertension, une recherche bibliographique a été réalisée en utilisant le moteur de recherche Pubmed. Plusieurs mots clés pertinents ont été mis pour avoir le nombre maximal d'articles. Afin de trouver le maximum d'articles possibles en lien avec le sujet, les mots-clés suivants ont été utilisés : « hypertension », « blood pressure », « systolic blood pressure », « diastolic blood pressure » et « air pollution », « outdoor air pollution », « SO₂ », « NO₂ », « PM_{2,5} », « PM₁₀ » et « O₃ » pour la pollution atmosphérique.

L'interrogation de la base a rapporté 209 articles, 116 articles originaux et 32 articles de synthèse. Au total **27 articles** épidémiologiques, publiés entre 2007 et 2017 ont été sélectionnés (25 articles originaux, 2 méta-analyses [4–9,90–110]. L'Annexe 6 présente les aspects méthodologiques des 27 articles originaux et l'Annexe 7 les principaux résultats et éléments de discussion.

I.3.1. Méthodologie des études

I.3.1.1. Types d'études

On dénombre 11 études transversales, 7 études de cohortes dont trois rétrospectives. De plus, on relève 3 études cas-croisé, 2 études de panels, une étude d'exposition humaine contrôlée et une étude écologique. Les pays concernés étaient

l'Amérique du nord (11 études), l'Asie (Chine et Taiwan – 9 études), l'Europe (Allemagne, Espagne, Norvège et Serbie) et une étude en Amérique du sud (Brésil).

La première méta-analyse impliquait 15 études de cohortes dans 9 pays Européens : Finlande, Danemark, Norvège, Suède, Pays-Bas, Royaume-Uni, Allemagne, Espagne et Suisse [109]. La seconde méta-analyse impliquait les États-Unis, l'Europe, l'Iran, le Japon et l'Australie [91] . Ses études étaient des cohortes prospectives et rétrospectives en plus d'une étude cas témoin.

I.3.1.2. Variables sanitaires étudiées

Six études s'intéressaient à l'HTA seule comme variable sanitaire, alors que deux études l'étudiaient conjointement au diabète de type 2. Quatre études concernaient l'hypertension gravidique. De plus, 14 études exploraient la pression artérielle (systolique et diastolique). Dans l'ensemble de ces études, une personne était classée hypertendue si elle avait mentionné le diagnostic d'HTA posé par un médecin dans son questionnaire, ou par une PAS ≥ 140 mmHg ou une PAD ≥ 90 mmHg lors de l'examen clinique.

I.3.1.3. Évaluation de l'exposition aux polluants atmosphériques

Dans les articles sélectionnés, les polluants étudiés étaient les PM_{2,5}, le NO₂, les PM₁₀ et l'O₃ dans 16, 14, 11 et 10 études respectivement. De plus, 7 études se sont intéressées aux SO₂ et 5 études aux NO_x. La CO a été étudié dans 4 recherches, le carbone noir et le carbone organique étaient explorés dans 2 études chacun et le carbone élémentaire était étudié dans un seul article. En outre, les particules grossières PM_{2,5-10} étaient présentes dans 3 articles et les concentrations de SO₄ concernaient une seule étude.

Plusieurs méthodes ont été utilisées afin d'évaluer l'exposition à la pollution atmosphérique extérieure. Elles utilisaient les données issues des stations de surveillance de la qualité de l'air seules (13 études), la modélisation de type LUR (8 études) et l'utilisation d'un modèle physico-chimique de dispersion intégré dans un système d'information de la qualité de l'air (AirQUIS) [97] . En outre, deux études ont utilisées des méthodes basées sur les satellites et deux autres études ont utilisé le système d'impact virtuel en plus d'une étude qui a utilisé la Modélisation Bayésienne Hiérarchique (MBH). Il s'agit d'une méthode qui combine les données de surveillance de la qualité de l'air avec

un modèle numérique afin d'obtenir des prédictions spatiale et temporelle de la qualité de l'air. Ces deux dernières techniques ont été utilisées dans les études américaines.

Les concentrations des polluants atmosphériques variaient dans les articles selon plusieurs facteurs notamment le pays et ses secteurs d'activité, le lieu des stations de surveillance (urbain ou rural) et la proximité de la source de pollution. Enfin, 11 études concernaient l'exposition à court terme et 16 études concernaient les expositions à long terme.

I.3.1.4. Participants

La plupart des études incluait des adultes âgés de 18 à 60 ans, mais il y avait une étude chez les enfants et une étude chez les plus de 65 ans.

Dans les études transversales, le nombre de participants variait entre 19 et 27752 individus alors que pour les cohortes, les effectifs variaient de 4204 et 655529. L'effectif des cas-croisé était entre 31 et 223287 personnes, les deux études panels avaient 39 et 70 participants, l'étude écologique regroupait 5362 participants et 29 volontaires pour l'étude expérimentale. Concernant les deux méta-analyses, l'effectif variait entre 50109 et 372912.

I.3.1.5. Variables d'ajustement

Il existe quatre groupes de variables d'ajustements dans les articles : les facteurs sociodémographiques, comportementaux, environnementaux et médicaux.

Les facteurs sociodémographiques comprenaient l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'état civil, le niveau d'éducation, le revenu familial annuel, le lieu de résidence (la région et le quartier), le type de lieu de résidence (urbain ou rural), la distance entre l'école et la domicile et la distance entre la station de mesure de la qualité de l'air et l'école, la proximité au trafic, le chômage, le nombre de personnes dans la famille, l'activité professionnelle, le couverture d'assurance-maladie, le statut socio-économique dans le voisinage et le fait de vivre seul.

Les facteurs comportementaux étaient le tabagisme, la consommation d'alcool, l'activité physique, le niveau de cholestérol et les habitudes alimentaires.

Les facteurs environnementaux regroupaient le tabagisme passif, le temps de travail à l'extérieur, le moment du travail à l'extérieur (matin, après-midi ou soir), la saison, la température ambiante, l'humidité, les concentrations journalières de NO₂, les concentrations des PM_{2,5} et de l'O₃, la bruit de voisinage, la pollution intérieur (le type de fuel utilisé à domicile, l'utilisation du charbon à domicile et la ventilation), et enfin le jour de la semaine et l'heure de prise de la tension artérielle.

Enfin, **les facteurs médicaux** comprenaient l'IMC, le fait d'être diabétique, la présence d'une pré-HTA, les antécédents familiaux d'HTA et de diabète, la prise d'antihypertenseurs.

Par rapport aux cohortes rétrospectives qui concernaient l'HTA gestationnel, les variables d'ajustement supplémentaires étaient la saison et l'année de la conception, l'âge maternel à l'accouchement, l'année de naissance et la parité.

I.3.1.6. Résultats d'exposition aux polluants atmosphériques

Deux types de résultats épidémiologiques seront décrits ci-après : les mesures de fréquence d'HTA (incidence, prévalence) et les mesures d'associations avec la pollution atmosphérique (risque relatif (RR), odds-ratio (OR), excès de risque ou encore hazard ratio(HR)).

I.3.1.6.1. Mesures de fréquence

La prévalence de l'HTA variait de 14% et 62,8%. L'incidence cumulée variait entre 4,5% dans une étude chez les femmes ménopausées et 36% dans la méta-analyse européenne. Par rapport aux études chez les femmes enceintes, l'incidence de l'HTA gravidique variait entre 2,5% et 5,4%.

I.3.1.6.2. Mesure d'association

○ HTA

Toutes les études qui étudiaient l'HTA comme variable sanitaire ont montré un lien entre l'HTA et l'exposition aux PM_{2,5}. Les OR variaient entre 1,07 et 1,14. Cependant, après l'ajustement sur le bruit, ce lien n'est plus significatif dans l'une des études [108]. Une étude avec un HR de 1,13 [1,05-1,22] a montré que la relation était plus forte chez les diabétiques, tandis qu'une autre étude avec un HR 0,99 [IC95% : 0,93 – 1,06] a montré

que la relation n'était pas significative. Une étude a indiqué que 11,75% de la prévalence de l'HTA peut être attribuée à l'exposition à long terme aux PM_{2,5} [103].

Une association significative a été montrée entre l'HTA et l'exposition aux PM₁₀ dans une étude à court terme [111]. L'OR était à 1,06 (IC95% : 1,01 – 1,11). De même pour le SO₂ avec un OR de 1,04 (IC95% : 1 – 1,08).

L'association avec les polluants du trafic (NO_x ou NO₂) et l'HTA était controversée. Il a été remarqué qu'il y avait des associations significatives à court terme dans certains articles [6,111]. L'OR pour l'NO₂ était à 1,06 (1 – 1,12) et pour les NO_x à 1,14 (IC95% : 1,03 – 1,25). Par contre, dans d'autres articles, il n'y avait pas un lien significatif [7,109].

○ HTA gestationnel

Une association significatif a été mise en évidence entre l'exposition aux PM_{2,5} avec un OR de 1,57 (1,26 – 1,96) dans une étude [91] et un RR de 1,11 (1,08 – 1,15) dans une autre [106]. De même, pour les PM₁₀ avec un OR de 1,13 (IC95% : 1,13) et 1,07 (IC95% : 1,04 – 1,11) [91,106].

Concernant l'NO₂, l'OR était significatif OR= 1,2 (IC95 : 1 – 1,44) [91].

L'exposition à l'O₃ a été indiquée comme un facteur de risque d'HTA pendant la grossesse. Le lien est plus significatif en choisissant une fenêtre d'exposition spécifique. L'OR variait entre 1,03 et 1,20 [92,112]. L'OR les plus élevé (1,20) étaient observé pour des expositions à l'O₃ de la 8^{ème} à la 12^{ème} semaine de grossesse [112].

Les polluants atmosphériques extérieurs sont donc importants à considérer durant la grossesse afin de réduire le risque de troubles hypertensifs.

○ Pression artérielle

Les PM_{2,5} sont associés à une hausse de la pression artérielle. Une augmentation des niveaux de PM_{2,5} de 5 µg/m³ et 3,5 µg/m³ sont associés à une augmentation de la PAS de 0,20 mmHg et de la PAD de 1,4mmHg respectivement [95,109]. De plus, une élévation de la PAD est observée en présence de l'O₃. Il a été remarqué que l'exposition aux PM_{2,5} dans les zone urbaines augmente la PAD par 2,5 à 3,6 mmHg [5]. Malgré la présence de l'O₃, l'effet reste attribuable aux PM_{2,5}.

L'augmentation de PAS, à cause de l'exposition aux PM₁₀, varie entre 0,47mmHg et 1,9mmHg [4,8,90]. L'augmentation de la PAD, quant à elle, varie de 0,32mmHg et 1,9mmHg [4,90]. Il semblerait que les PM₁₀ exercent des effets spontanés au moment de l'exposition alors que l'O₃ exerce des effets accumulatifs [105].

Les NO_x augmentent également la pression artérielle mais pas la prévalence de l'HTA. Il a été observé que le NO₂ augmente en moyenne la PAS de 1,34mmHg [7]. L'association est plus forte chez les personnes fortement exposés au trafic et au bruit [7]. La proximité résidentielle aux routes principales peut être un facteur de risque d'HTA avec un HR de 1,13 (1 – 1,28) pour ceux qui habitent à ≤ 50m d'une voie à fort trafic [102].

Le SO₂ est significativement associé avec une augmentation de la PAD mais pas de la PAS. Pour chaque augmentation de 20 µg/m³ de SO₂, la PAD s'élève de 0,31mmHg [90].

Une fluctuation des résultats a été remarquée lors de l'exposition à l'O₃. Une augmentation de PAS par 0,73mmHg ainsi que de PAD par 0,37mmHg ont été remarqué avec l'O₃ [8,90]. En revanche, une diminution de PAS par 5,2mmHg a été associée avec l'O₃ surtout dans l'été (température ambiante élevée) [95]. Une étude a montré un changement de PAD par 1,63mmHg quand l'individu est exposé à 54 µg/m³ de l'O₃ ce qu'indique une association faible [105]. De plus, elle a montré que l'effet de l'O₃ est cumulatif (apparu après 2h de l'exposition dans l'étude) [105].

I.3.1.7. Facteurs modificateurs

Les facteurs modificateurs sont les facteurs qui ont un impact sur le lien entre la maladie et l'exposition. Ils peuvent changer ce lien positivement ou négativement. Dans les articles étudiés, ces facteurs étaient l'obésité, le sexe, la température et la saison.

Ainsi, il a été remarqué que l'obésité amplifiait la relation entre l'exposition aux polluants atmosphériques et l'HTA [93,110]. De même, le sexe joue un rôle important dans ce lien ; une étude a montré des associations significatives seulement chez les hommes [90].

Plusieurs études ont étudié la température ambiante, soit seule, soit en tenant compte des polluants atmosphériques. Une étude a trouvé que la pression artérielle est élevée sous une température élevée. A l'inverse, trois études ont montré que la pression

artérielle était plus basse quand la température était élevée [95,97,99]. L'effet de la température basse est plus fort chez les femmes que chez les hommes [97]. Enfin, une étude a montré l'effet de la saison, qui peut aussi être exprimé par la température [107]. Pendant les saisons froides, l'exposition à court terme au SO₂, au NO₂ et aux PM_{2,5} est associée avec l'HTA tandis que, pendant les saisons chaudes, c'est l'O₃. Le nombre de femmes qui ont visité le département d'urgence pour l'HTA après avoir été exposé à la pollution atmosphérique extérieure à court terme (8 jours) était 1,5 fois plus nombreuses que les hommes [107].

Au total, l'analyse de littérature montre globalement un effet modeste de la pollution atmosphérique extérieure sur l'HTA et la pression artérielle. Cet effet diffère selon le sexe, l'IMC et la saison. Tous les indicateurs de pollution sont associés à l'HTA et/ou à la PAS/PAD. Les effets s'exercent aussi bien à court terme (par rapport à la PAS/PAD) mais aussi à long terme (par rapport à l'HTA, y compris l'HTA gravidique).

Cependant, toutes ces études s'intéressent strictement aux 4 polluants classiques, particules, NO_x, O₃ et SO₂ qui sont des indicateurs de la pollution mais qui ne sont pas forcément ceux qui exercent leur effets sur le plan biologique. C'est pourquoi l'étude d'autres polluants est nécessaire pour identifier les sources et approfondir les connaissances sur les mécanismes mis en jeu dans les effets épidémiologiques.

II.1. Présentation de l'enquête ELISABET

L'Enquête Littoral Souffle Air Biologie Environnement (ELISABET) est une enquête épidémiologique transversale qui a été réalisée entre janvier 2011 et novembre 2013. Il a pour objectif principal d'étudier l'impact de la pollution atmosphérique extérieure sur la santé respiratoire dans deux communautés françaises des Hauts de France : la Communauté Urbaine De Lille (CUDL) et la Communauté Urbaine De Dunkerque (CUD). Plus spécifiquement, elle vise à comparer la prévalence des Troubles Ventilatoires Obstructifs (TVO) dans ces deux communautés. De plus, cette enquête a trois objectifs secondaires : 1/ évaluer le lien entre la pollution atmosphérique et les concentrations plasmatiques de métaux lourds dans l'atmosphère, 2/ évaluer la prévalence des TVO en population générale et enfin, 3/ construire une base de données épidémiologiques et une banque biologique permettant d'étudier les déterminants biologiques des TVO.

La richesse de la base de données ELISABET nous permet de tester d'autres hypothèses, en particulier celles qui concernent les MCV et l'impact de la pollution atmosphérique sur les facteurs de risque MCV.

II.2. Matériels et méthodes

○ **Population de l'étude**

ELISABET est une enquête épidémiologique transversale incluant 3276 personnes ; 1677 de la CUDL et 1599 de la CUD avec un taux de participation total d'environ 33%. Les sujets inclus étaient âgés entre 40 et 64 ans, assurée sociaux, ayant signé un consentement éclairé et ayant résidé dans la CUDL ou la CUD depuis au moins 5 ans. Les femmes enceintes, les personnes privées de liberté ou sous protection légale, les personnes hors d'état d'exprimer leur consentement et celles qui ne bénéficiaient pas d'assurance sociale ont été exclues. La méthode d'échantillonnage consistait en un tirage au sort à partir de listes électorales.

○ **Données de santé**

La mesure de la pression artérielle a été faite au domicile en utilisant un sphygmomanomètre automatique. Jusqu'en mars 2013, une première mesure a été prise

et si les chiffres étaient anormaux, une 2^{nde} mesure était réalisée. Cependant, à partir de mars 2013, la 2^{nde} mesure a été effectuée systématiquement. De ce fait, le statut d'hypertendu et non-hypertendu repose sur une seule mesure jusqu'en mars 2013 et sur la moyenne de deux valeurs ensuite. La personne est classée comme hypertendue si elle a une PAS $\geq$ 140 mmHg et/ou PAD $\geq$ 90 mmHg ou si elle a pris un traitement antihypertenseur au cours des 12 derniers mois.

En outre, un prélèvement sanguin (50 ml) a été effectué pour réaliser différentes analyses biologiques classiques (glycémie, hémoglobine glyquée, triglycérides, cholestérol) ainsi que des dosages spécifiques tels que les métaux plasmatiques. Ces prélèvements ont été acheminés à la faculté de pharmacie de Lille 2 et traités par le plateau commun de physico-chimie de l'Université de Lille 2.

Par ailleurs, une banque biologique (ou Biobanque) a été constituée afin de permettre des analyses ultérieures sur les prélèvements plasmatiques, urinaires et de cheveux. Cette banque est conservée, de façon strictement anonyme, dans des congélateurs réservés à cet effet au Laboratoire d'Analyse Génomique (LAG) du centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur de Lille (centre agréé par l'INSERM pour la conservation des échantillons).

○ **Données d'exposition**

Deux mesures d'exposition ont été réalisées : à court terme et à long terme. L'exposition à court terme a été renseignée à partir des données de la Fédération des Associations de Surveillance de la Qualité de l'Air (ATMO) et des données de Météo France. Il s'agit de la concentration journalière de PM₁₀ et NO₂ ainsi que les mesures de la température, l'humidité, la précipitation le jour même, le lendemain, le sur lendemain, la veille et jusqu'à 2 mois avant la mesure de l'HTA.

L'exposition à long terme a été évaluée à partir des données de la biosurveillance environnementale notamment lichéniques. Dans l'étude ELISABET, des prélèvements de ce lichen ont été réalisés dans la métropole lilloise et dans la communauté urbaine de Dunkerque. Comme leur croissance est 1 cm/ an, les prélèvements de 6 cm de diamètre permettent de refléter l'exposition aux polluants pour environ les 6 dernières années (2003-2009) [113]. En partenariat avec la faculté de pharmacie de Lille 2, les dosages de 18 métaux ont été effectués dans ces lichens (aluminium, arsenic, béryllium, palladium,

nickel, chrome, cobalt, zinc, cadmium, mercure, cuivre, manganèse, plomb, antimoine, titan, vanadium) dont 16 utilisés dans l'enquête ELISABET.

Afin d'évaluer les concentrations de métaux naturellement présents dans l'environnement ou, autrement dit, de cartographier l'exposition en fonction des polluants, le ratio d'imprégnation moyen (RIM) a été utilisé. Le RIM révèle le niveau de dépassement global des niveaux de fond pour 18 métaux. Un RIM de valeur 2 indique que les concentrations en métaux sont en moyenne deux fois supérieures aux niveaux du fond [113].

La pollution azotée générale a été évaluée par l'eutrophisation du milieu. L'évaluation de la pollution repose cette fois sur la diversité des espèces lichéniques observées en plusieurs points, et reflète l'exposition à la pollution sur une dizaine d'années. En effet, certaines espèces de lichens seront sensibles à la pollution et ne se développeront pas dans un milieu fortement pollué, alors que d'autres le seront moins et seront présentes. Trois arbres sont observés par points de cartographie, et on liste pour chaque arbre observé, grâce à une grille posée sur le tronc, quelles espèces sont présentes et le pourcentage de recouvrement de chacune. Cela permet de calculer un indice biologique lichens épiphytes, qui permettra à son tour de calculer un ratio d'eutrophisation.

Enfin, les poussières, qui permettent de refléter l'empoussièrement sur 6 mois environ, ont été évaluées aussi. Cette approche consiste à doser la quantité de poussières accumulées sur les feuilles de peuplier (dosage de la turbidité après rinçage des feuilles).

- **Autres données**

D'autres données sont également disponibles comme l'Indice de Masse Corporelle (IMC), les concentrations en hémoglobine A1c (HbA1c), et les bilans lipidiques.

- **Mode de recueillir des données**

Des courriers ont été envoyés aux sujets sélectionnés afin de les inviter à prendre contact avec l'équipe coordinatrice et à fixer un rendez-vous pour la réalisation du recueil de données. Une relance téléphonique a été effectuée lorsque le sujet n'a pas répondu au courrier postal. Le recueil de données a été fait en utilisant un questionnaire standardisé.

Le nombre d'enquêteurs recrutés est passé de 6 en janvier 2011 à 8 en octobre 2012 soit 4 enquêteurs dans chaque communauté urbaine (CUDL et CUD). Le lieu de réalisation de l'interrogation était le domicile du participant. Cependant, s'il ne souhaitait pas la visite de l'enquêteur au domicile, la réalisation de l'enquête avait lieu dans un local prévu à cet effet. Il s'agit du Centre de Prévention et d'Education pour la Santé (CPES) de l'Institut Pasteur de Lille pour les participants de la CUDL et du centre hospitalier général de Dunkerque pour ceux de la CUD. L'administration des questionnaires, le recueil de données anthropométriques et des paramètres cliniques et la réalisation de prélèvements sanguins étaient assurés par un médecin ou par un infirmier enquêteur sous la responsabilité d'un médecin. Une formation des enquêteurs a été réalisée avant de débiter l'étude de façon à assurer un recueil standardisé des données.

- **Analyses statistiques**

Toutes les analyses statistiques ont été faites en utilisant le logiciel R Studio version 1.0.143. Après une analyse descriptive (effectifs, moyenne, écart-type, pourcentage), une analyse bi-variée a été faite afin d'identifier les variables significativement associés à l'HTA. Dans cette étape, le test de chi-deux a été utilisé pour les variables qualitatives et le test de Student (t test) a été utilisé pour les variables quantitatives. Afin d'augmenter le contraste, les concentrations en métaux dans les lichens ont été catégorisées en 5 classes à l'aide des quantiles. Puis, les variables qui ont un degré de significativité inférieur à 20% ont été introduites dans le modèle multivarié. Dans un 1^{er} temps, une procédure pas à pas descendante a été réalisée afin de définir les variables les plus contributives à la variance totale. Enfin, un modèle de régression logistique a été construit afin d'expliquer la probabilité d'avoir une HTA, en fonction des niveaux d'exposition et en ajustant sur les facteurs de risque d'HTA. Le lien est considéré comme significatif lorsque le degré de significativité est $\leq 0,05$.

II.3. Résultats

II.3.1. Analyses descriptives

Les *tableaux I, II, III et IV* présentent les caractéristiques de la population d'études en fonction de l'HTA. Les caractéristiques sur l'ensemble de la population et hommes/femmes sont également décrites en *Annexe 8*.

- **Caractéristiques sociodémographique**

Les personnes hypertendues ont tendance à être plus âgées et à être plus souvent des hommes. De plus, l'HTA est plus répandue dans la classe d'âge la plus élevée, chez les personnes mariées (comparées aux personnes non-mariées) et chez les Dunkerquois (comparés aux lillois). Les hypertendus ont un niveau d'éducation plus faible, comparés aux non-hypertendus. Ils sont plus souvent employés, ouvriers, agriculteurs ou inactifs (ils sont plus souvent dans les catégories socioprofessionnelles basses). Ainsi, chez les employés, ouvriers, agriculteurs et inactifs, 74,9% sont hypertendus contre 8,5% chez les cadres et professions intellectuelles supérieures. Les hypertendus ont également moins souvent un travail (52,8%), comparés aux non-hypertendus. Enfin, ils ont plus souvent un travail en horaires décalés (type 3x8), comparés aux non-hypertendus.

Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques des participants

Caractéristique	Hypertendus	Non-hypertendus	P-value*
Age, moyenne (SD)	55,95(6,582)	51,23(7,057)	
Sexe			9.712e-14
Homme	771(55,1%)	772(41,9%)	
Femme	628(44,9%)	1072(58,1%)	
Classe d'âge, n(%)			<2.2e-16
40-44	108(7,7%)	427(23,2%)	
45-49	172(12,3%)	459(24,9%)	
50-54	269(19,2%)	366(19,8%)	
55-59	380(27,2%)	311(16,9%)	
≥ 60	470(33,6%)	281(15,2%)	
Etat civil			0.3073
Mariées	1098(78,5%)	1410(77%)	
Non mariées	300(21,5%)	424(23%)	
Centre			0.00813
Lille	677(48,4%)	980(53,1%)	
Dunkerque	722(51,6%)	864(46,9%)	
Niveau d'étude			2.153e-14
Bac+5	197(14,1%)	396(21,5%)	
Bac+3	208(14,9%)	387(21%)	
Secondaire et primaire	994(71,1%)	1061(57,5%)	
Catégorie Socio Professionnelle (CSP)			2.899e-14
Niveau élevé : cadre et profession intellectuelle supérieur	118(8,5%)	238(13%)	
Niveau intermédiaire : artisanat, commençants, chefs d'entreprises et profession intermédiaire	231(16,6%)	464(25,3%)	
Niveau bas : employé, ouvrier, agriculteurs ou inactifs	1039(74,9%)	1130(61,7%)	
Revenu (par an)			7.319e-05
Niveau bas : <7000 – 15000 euros	237(23,6%)	425(31,4%)	
Niveau intermédiaire : 15000 – 45000 euros	656(65,2%)	810(59,9%)	
Niveau élevé : 45000 - ≥60000 euros	113(11,2%)	118(8,7%)	
Horaires du travail			1.418e-05
Horaires décalés (3X8h)	120 (8,7%)	88 (4,8%)	
Horaires réguliers	1262(91,3%)	1741 (95,2%)	
Travail de nuit			0.293
Oui	28 (2%)	27(1,5%)	
Non	1354 (98%)	1802 (98,5%)	
Le fait d'avoir un travail			< 2.2e-16
Oui	736(52,8%)	1336(72,5%)	
Non	657(47,2%)	508(27,5%)	

*comparaison de moyenne ou de pourcentage entre hypertendus et non hypertendus

- **Caractéristiques comportementales**

Le *tableau II* décrit les caractéristiques comportementales de la population ELISABET. Ainsi, 16% des hypertendus dans la population sont des fumeurs actuels, 34,8% des ex-fumeurs et 49,2% des non-fumeurs. Par rapport au nombre des horaires hebdomadaires passées assis, sans activité physique, il était à peu près le même chez les hypertendus et les non-hypertendus : 6,265 h/semaine et 6,732 h/semaine respectivement. Au niveau de la consommation de l'alcool, 47,2% des participants qui consomment moins de 20 g/ jour sont hypertendus. Par rapport aux habitudes alimentaires, les participants qui consomment les fruits et les légumes jusqu'à trois fois par jour sont plus non hypertendus qu'hypertendus. Cependant, c'est le contraire lors de la consommation de fritures, de poissons et de thons. Enfin, le fait de posséder un animal peut impacter l'HTA ; 26,8% qui possède un chat sont non-hypertendus contre 22,7% hypertendus. C'est l'inverse pour les chiens ; les participants qui possèdent un chien sont plus hypertendus.

Tableau II : Caractéristiques comportementaux des participants

Caractéristique	Hypertendus	Non-hypertendus	P-value*
Tabagisme			5.583e-06
Fumeur actuel	224 (16%)	384 (20,8%)	
Ex-fumeur	486 (34,8%)	508 (27,5%)	
Non-fumeur	688 (49,2%)	952 (51,6%)	
Tabagisme passif			0.09799
Non (0 cigarette)	1121(92,6%)	1418 (94,2%)	
Oui (au moins 1)	90 (7,4%)	87 (5,8%)	
Tabagisme (paquet/an)			0.0002446
Non-fumeur	733 (52,5%)	1410 (55%)	
<10	245 (17,5%)	345 (18,7 %)	
10-20	169 (12,1%)	229 (12,4%)	
20-30	97 (6,9%)	137 (7,4%)	
>30	153 (11%)	118 (6,4%)	
Temps assis (h/jour) (moyen)	6.265	6.732	0.0006205
Alcool (g/j)			6.429e-15
Jamais	428 (30,6%)	706 (38,4%)	
un peu (<20)	660 (47,2%)	909 (49,4%)	
Modéré (20,1-39,9)	183 (13,1%)	158 (8,6%)	
Excessive (≥40)	126 (9%)	66 (3,6%)	
Alimentation			
Légumes			0,02646
Jamais ou 1 ou 2 fois/mois	20 (1,4%)	20 (1,1%)	
1 à 6 fois/semaine	406 (29%)	463 (25,1%)	
1 à 3 fois/jour	973 (69,5%)	1360 (73,8%)	
Fruits			0,425
Jamais ou 1 ou 2 fois/mois	116 (8,3%)	134 (7,3%)	
1 à 6 fois/semaine	388 (27,7%)	496 (26,9%)	
1 à 3 fois/jour	895 (64%)	1214 (65,8%)	
Fritures			0.1774
Jamais ou 1 ou 2 fois/mois	553 (39,5%)	773 (41,9%)	
≥1 fois/semaine	846 (60,5%)	1070 (58,1%)	
Poissons			0.08715
Jamais ou 1 ou 2 fois/mois	309 (22,1%)	456 (24,7%)	
≥1 fois/semaine	1089 (77,9%)	1387 (75,3%)	
Thons			0.1628
Jamais ou 1 ou 2 fois/mois	1131(80,8%)	1527 (82,8%)	
≥1 fois/semaine	268 (19,2%)	317 (17,2%)	
Posséder un chat			0.009279
Oui	318 (22,7%)	494 (26,8%)	
Non	1081 (77,3%)	1350 (73,2%)	
Posséder un chien			0.03794
Oui	411 (29,4%)	480 (26%)	
Non	988 (70,6%)	1364 (74%)	

*comparaison de moyenne ou de pourcentage entre hypertendus et non hypertendus

○ Caractéristiques de santé

Parmi les hypertendus, 41,3% ont un IMC entre 25 et 30, 51,4% ont la dyslipidémie et 15% ont le diabète (*Tableau III*). Les personnes qui ont des antécédents cardiovasculaires sont plus hypertendues que ceux sans histoire de MCV (3,6% contre 1,7%).

Tableau III : Caractéristiques sanitaires des participants

Caractéristique	Hypertendus	Non-hypertendus	P-value*
Prématurité			0.08399
Oui	63(4,6%)	110(6,1%)	
Non	1295(95,4%)	1688(93,9%)	
IMC			< 2.2e-16
<25	313(22,4%)	912(49,5%)	
≥25 - <30	578(41,3%)	665(36,1%)	
≥30	508(36,3%)	267(14,5%)	
Dyslipidémie			< 2.2e-16
Oui	680(51,4%)	625(35,4%)	
Non	644(48,6%)	1139(64,6%)	
Diabète			< 2.2e-16
Oui	192(15%)	75(4,4%)	
Non	1089(85%)	1620(95,6%)	
Antécédents cardiovasculaires			0.0009416
Oui	50(3,6%)	31(1,7%)	
Non	1349(96,4%)	1813(98,3%)	

*comparaison de moyenne ou de pourcentage entre hypertendus et non hypertendus

○ Caractéristiques environnementales

Les variables environnementales sont les concentrations métalliques dans les lichens. Après avoir effectué le test de corrélation, on remarque que les métaux sont corrélés les uns aux autres comme représenté dans la *figure 10*. Cette corrélation est significative sauf pour certains métaux où il y a un « X » dans la figure.

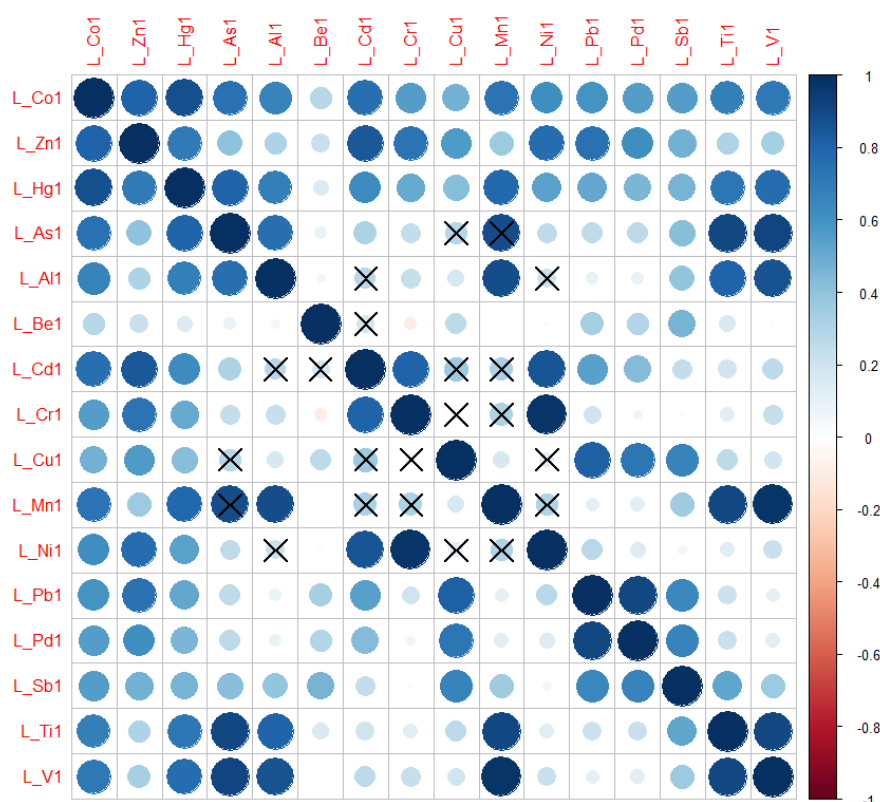


Figure 10 : Corrélation de Pearson entre les métaux et degré de significativité

Ces variables ont été testés pour leur impact sur l'HTA. En utilisant les variables catégorielles, on remarque que, parmi les métaux, le Cd, le Ti et le zinc (Zn) montrent un degré de significativité moins de 20%. Le *tableau IV* en-dessus représente les variables environnementales et leur degré de significativité. Les moyennes des concentrations métalliques sont représentés en *Annexe 9*.

L'exposition professionnelle aux fumées, vapeurs, gaz et poussières a été testé aussi bien en gardant les variables quantitative ou après transformation en variables catégorielles. Pas d'associations significatives avec l'HTA ont été remarquées en utilisant les variables catégorielles (*tableau IV*).

Tableau IV : Caractéristiques environnementales sur lesquels la population est exposée

Pollution atmosphérique environnementaux	P-value* (n= 2155)
Al	0,7644
As	0,6512
Be	0,8492
Cd	0,1031
Co	0,3001
Cr	0,3351
Cu	0,6768
Hg	0,4661
Mn	0,8335
Ni	0,8088
Pb	0,7968
Pd	0,4365
Ti	0,06366
V	0,8157
Zn	0,1798
Sb	0,9573
RIM	0,4648
Eutrophisation	0,2812
Poussières	0,3625
Indice Européen de défavorisation sociale (EDI) 2013	0,05791
Pollution atmosphérique professionnelle	P-value * (n=2155)
Fumée	0,6461
Vapeur	0,2285
Dust	0,4189
Gaz	0,8429

*comparaison de moyenne ou de pourcentage entre hypertendus et non hypertendus

II.3.2. Analyse multivariée

Le *tableau V* représente les résultats de l'analyse multivariée. Par rapport aux variables environnementales, une association significative est observée entre l'exposition au Cd ainsi qu'à Ti avec l'HTA avec des OR entre 2,58 et 3,58 et entre 0,66 et 0,73 respectivement. Les autres variables significativement liées à l'HTA sont le fait de travailler en horaires décalés (type 3x8), d'avoir un chien, d'avoir une catégorie socioprofessionnelle basse, d'être un homme, d'être plus âgé, obèse et diabétique.

Tableau V : Résultats de l'analyse multivariée pour l'hypertension artérielle

variable	OR (brut)	OR ajusté	P-value (wald's test)*
Cadmium (µg/g lichens)			
≤0,35	2,13 (0,97 – 4,7)	3,07 (1,28 – 7,35)	0,012
>35 - ≤ 0,49	2,12 (0,96 – 4,66)	2,91 (1,22 – 6,96)	0,016
>0,49 - ≤ 0,68	1,85 (0,85 – 4,05)	2,58 (1,09 – 6,13)	0,032
>0,68 - ≤ 0,822	2,47 (1,09 – 5,57)	3,58 (1,45 – 8,81)	0,006
Titane (µg/g lichens)			
≤14,19	0,68 (0,51 – 0,9)	0,66 (0,48 – 0,9)	0,009
>14,19 - ≤ 16,17	0,76 (0,58 – 1)	0,73 (0,53 – 0,99)	0,044
>16,17 - ≤19,8	0,84 (0,64 – 1,1)	0,72 (0,54 – 0,98)	0,035
>19,8 - ≤27,06	0,74 (0,56 – 0,97)	0,69 (0,51 – 0,94)	0,018
Horaires de travail décalés (oui)	2,08 (1,44 – 2,99)	1,56 (1,03 – 2,37)	0,035
Posséder un chien (oui)	1,28 (1,06 – 1,55)	1,32 (1,06 – 1,65)	0,012
Etre diabétique (oui)	3,89 (2,78 – 5,45)	1,74 (1,2 – 2,52)	0,004
CSP			
Intermédiaire	1,03 (0,74 – 1,44)	1,09 (0,76 – 1,57)	0,639
Bas	2,13 (1,6 – 2,84)	1,53 (1,1 – 2,12)	0,011
Sexe (femme)	0,59 (0,49 – 0,7)	0,65 (0,53 – 0,79)	< 0,001
Catégorie d'âge			
45-49	1,63 (1,14 – 2,33)	1,65 (1,13 – 2,4)	0,009
50-54	3,13 (2,23 – 4,39)	2,9 (2,03 – 4,14)	< 0,001
55-59	4,97 (3,57 – 6,91)	4,32 (3,04 – 6,13)	< 0,001
≥ 60	6,79 (4,9 – 9,42)	4,84 (3,39 – 6,92)	< 0,001
Obésité			
≥25 - 30	2,56 (2,08 – 3,15)	1,91 (1,52 – 2,39)	< 0,001
≥ 30	5,73 (4,51 – 7,29)	4,23 (3,26 – 5,5)	< 0,001
Consommation de poisson (oui)	1,23 (1,00 – 1,52)	1,22 (0,96 – 1,55)	0,098

*comparaison de moyenne ou de pourcentage entre hypertendus et non hypertendus

II.4. Discussion

II.4.1. Rappel des principaux résultats

Dans notre population, la prévalence de l'HTA était globalement de 42,7%. On observe une prévalence plus élevée chez les hommes (46,2%) que chez les femmes (36,0%). Une association significative a été montrée entre l'exposition au Cd et au Ti avec l'HTA. Les associations ne sont pas significatives pour les autres métaux, le RIM, l'eutrophisation et les poussières de peuplier.

II.4.2. Aspects méthodologiques

Cette étude présente un certain nombre de points forts. Il s'agit d'une enquête transversale qui inclut un effectif assez élevé de participants, ce qui assure une bonne puissance des analyses statistiques.

Le taux de participation pour notre étude est de 33%, ce qui est traditionnel dans ce type d'enquêtes. Cependant, il est inférieur à celui de l'enquête MONALISA (66%) qui portent sur les MCV. Par conséquent, il est possible que cela introduise un biais de sélection si les non-participants diffèrent des participants. Néanmoins, la répartition des volontaires en termes de CSP ne diffère que légèrement de celles de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). De plus, les taux de participation sont proches à Lille et à Dunkerque et la non-participation impacte les résultats dans les deux villes de la même façon. Par conséquent, la comparaison entre ces deux villes est très peu impactée par ce biais. L'analyse des catégories socio professionnel des personnes incluses dans l'enquête ELISABET montre une légère sur représentation des cadres et professions intermédiaires au détriment des employés. Probablement en raison d'un meilleur taux de participation dans ces catégories. Cet écart est habituellement observé dans les enquêtes en population.

L'enquête ELISABET rassemble un très grand nombre de données, issues du questionnaire épidémiologique, permettant de bien caractériser la population d'étude sur le plan sociodémographique, médical, comportemental et environnemental. Des données biologiques sont également disponibles grâce aux prélèvements sanguins et urinaires.

À notre connaissance, c'est la 1^{ère} étude épidémiologique française qui s'intéresse au lien entre pollution atmosphérique et HTA. L'évaluation de l'exposition est la partie

méthodologiques la plus sensible et celle qui pose le plus de challenges aux épidémiologistes. Pour la 1^{ère} fois, les données de biosurveillance environnementale au travers des ETM des lichens permettent de caractériser de façon originale l'exposition des participants à la pollution de l'air, apportant d'avantage de précision, du fait que les échantillons de lichens sont prélevés près des lieux de résidence de chaque sujet. Les données de biosurveillance sont riches et comprennent les concentrations en 16 ETM ainsi qu'un indicateur de pollution composite, le RIM, qui révèle le niveau de dépassement global des niveaux de fonds et reflète la charge globale environnementale subie par les populations.

Ce type d'approche n'a encore jamais été utilisé dans les études épidémiologiques traitant de la thématique pollution atmosphérique et HTA. Ces dernières ont recours aux données issues des réseaux de surveillance de la qualité de l'air, soit directement, soit après modélisation spatiale des concentrations (LUR). Elles n'étudient que les polluants traditionnels tels que les particules, l'O₃, le SO₂ ou les NOx. Notre approche par biosurveillance environnementale présente l'avantage d'étudier l'influence de 16 ETM potentiellement toxiques et elle prend en compte à la fois la composante de proximité et la composante de fond de l'exposition totale et d'estimer l'exposition sur le long terme (5- 6 ans).

Un autre point fort de l'étude est que nous avons intégré dans l'analyse multivariée des données sur les expositions professionnelles, au travers de 4 indices cumulés d'exposition aux fumées, gaz, vapeurs et poussière des ambiances intérieures. Ces paramètres n'ont jamais été pris en compte dans les études épidémiologiques disponibles. Nous n'avons pas mis en évidence d'effet de ces indicateurs dans l'analyse multivariée mais des différences significatives pour les 4 indices sont observées en analyse bivariée. Nous n'avons pas poussé les analyses sur ce thème car cela sortait du thème de ce mémoire mais il serait intéressant de les approfondir par la suite.

Notre étude présente également des points faibles. Il s'agit d'une étude transversale, par conséquent, elle ne permet d'estimer l'incidence de l'HTA ainsi que la chronologie entre l'exposition et la survenue de la maladie n'est pas garantie. Les prélèvements lichéniques ont été réalisés entre 2009 et 2013 tandis que la mesure de la maladie a été faite entre 2011 et 2013. Le critère de chronologie permettant d'évoquer une relation causale n'est pas rempli.

Bien que l'effectif initial soit élevé ($n=3276$), l'effectif réellement exploité pour l'analyse multivariée est passé à 2155, soit 1/3 de sujets ayant au moins une donnée manquante, ce qui abaisse la puissance statistique de nos analyses. Il est donc possible que nous n'ayons pas mis en évidence un effet de certains métaux ou indicateurs sur l'HTA.

Concernant l'évaluation de l'exposition qui intègre les 5-6 dernières années, nous n'avons pas pris en compte le fait que les individus ne restent pas au même endroit durant la période d'exposition. En particulier, il se peut que certains individus, classés faiblement exposés, soient en réalité plus fortement exposés, si leur lieu d'activité professionnelle est dans une zone fortement exposée. L'inverse est également tout à fait possible. Cela introduit un biais de classement sur l'exposition qui au final, dilue le risque et explique l'absence de résultat significatif pour certains indicateurs de pollution dans l'analyse multivariée. C'est le cas de l'EDI et du Zn.

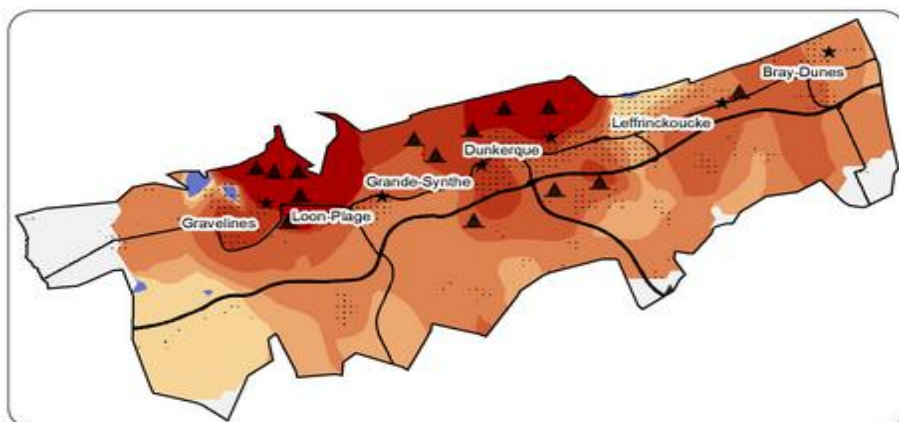
II.4.1. Prévalence de l'hypertension artérielle

Les résultats à propos de la prévalence de l'HTA montrent une forte prévalence de cette pathologie au sein de la population ELISABET, ce qui confirme les résultats lillois de l'étude MONA LISA, qui a été publiée en 2011, et dans laquelle la prévalence de l'HTA à Lille était de 47% et 35% chez les hommes et les femmes respectivement. Cela confirme la qualité des données de l'enquête ELISABET par rapport à l'HTA. Comme attendu, cette prévalence est plus élevée par rapport à la prévalence nationale de prise des antihypertenseurs en 2014 qui a été à 23,5% pour les personnes âgées entre 44 et 65 (le même catégorie d'âge de la population de l'étude ELISABET) [114].

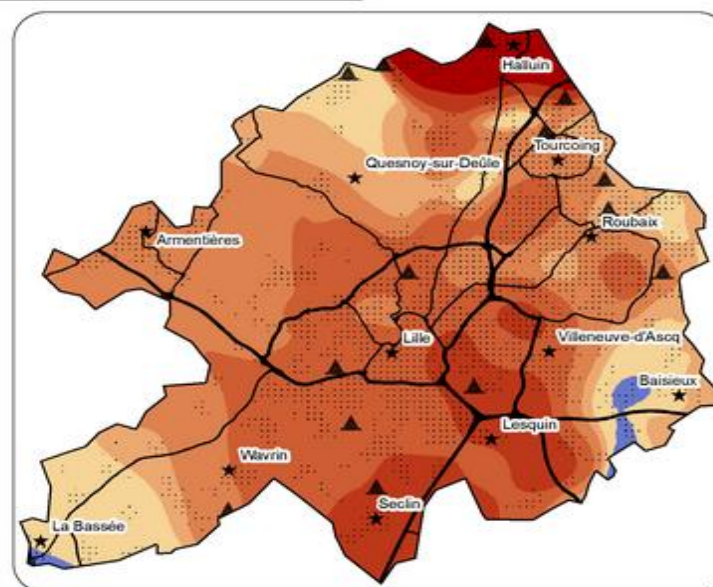
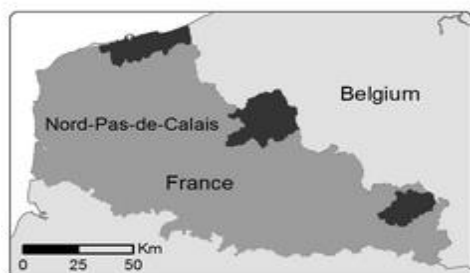
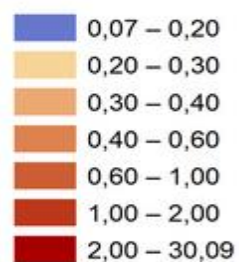
II.4.2. Association entre exposition aux éléments traces métalliques et hypertension

Nous avons donc identifié une association entre HTA et Cd. Jusqu'à présent, aucune étude épidémiologique environnementale n'a utilisé la biosurveillance environnementale et en particulier les lichens pour mettre en évidence un tel effet sur la prévalence de l'HTA. On peut remarquer que les populations de la CUD et de la CUDL sont exposées à des niveaux contrastés de Cd, les niveaux les plus élevés étant observés sur le littoral pour la CUD et plutôt au Sud et à l'extrême Nord de la CUDL (*figure 11*).

Imprégnation des lichens (2003-2009)
Éléments Traces Métalliques
Bassins de Dunkerque, Lille et Maubeuge



Cadmium ($\mu\text{g/g}$)



0 10 20 Km

-  Industries émettrices
-  Autoroutes
-  Autres axes principaux
-  Habitat dense

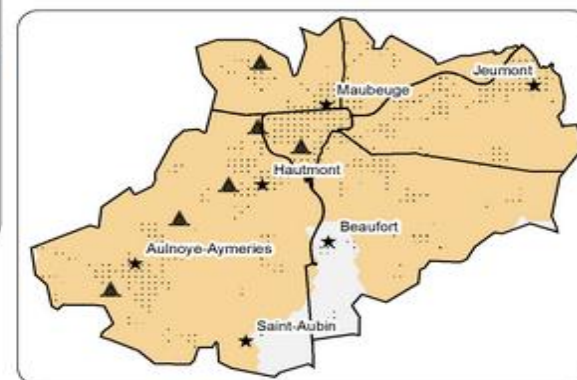


Figure 11: Dosage de cadmium dans les lichens pour Lille, Dunkerque et Val de Sambre (Source : SIGLES)

L'exposition au Cd induit une hypertension sur les modèles animaux [115], mais le mécanisme n'est pas encore totalement clair. Il a été évoqué le rôle du Cd dans la déplétion du glutathion [115], ce qui induit un stress oxydant direct et la peroxydation lipidique. Le Cd induit également des lésions du tubule proximal rénal, une rétention sodée et une augmentation du volume sanguin, ce qui pourrait expliquer l'HTA [115]. Un autre mécanisme proposé serait un effet agoniste des canaux calciques, une vasoconstriction, une activation du système nerveux sympathique et une inhibition de l'effet vasodilatateur du NO [115].

Cette association explique l'importance des facteurs environnementaux dans le diagnostic de l'HTA ainsi que l'efficacité de lichens comme bioindicateurs sensibles pour détecter des effets sanitaires chez l'Homme, en lien avec la pollution atmosphérique. L'intérêt d'utiliser les lichens est que ce sont des organismes ubiquitaires et résistants qui se trouvent naturellement dans l'environnement. Ils peuvent accumuler une variété de métaux atmosphérique en plus de l'azote et le soufre. Il présente également un avantage important pour l'épidémiologie environnementale : ils reflètent les expositions aux ETM strictement atmosphérique. Nous avons pu relier les niveaux de Cd atmosphérique à un effet systémique important, l'HTA.

Au contraire, les stations de mesures sont peu nombreuses, et pas forcément placées à proximité des lieux d'habitation des participants. Elles ne mesurent qu'un nombre limité de polluants atmosphériques. L'approche par les lichens apparaît donc comme une approche complémentaire et pertinente pour l'épidémiologie environnementale et mérite toute notre attention.

Par rapport au Ti, il est considéré comme le métal du choix pour la chirurgie orthopédique grâce à ses caractéristiques comme sa biocompatibilité, non-toxicité et résistance de corrosion. Un éventuel effet hypotenseur du Titane n'est pas documenté dans la littérature si ce n'est une étude chez le rat qui montre un effet réducteur de l'injection de Ti sur la PAS mais pas sur la PAD chez la femelle [116]. Ces résultats devront être approfondis en étudiant l'impact de ce métal sur les valeurs de PAS et PAD des participants d'ELISABET. Il est également possible que ce résultat soit lié à des facteurs d'interaction comme cela est montré dans la littérature pour le sexe, l'obésité, le tabagisme. Faute de temps, nous n'avons pas pu pousser les analyses sur les valeurs de PAS et PAD et sur la recherche d'interaction.

De plus, il a été remarqué qu'une exposition environnementale au Ti exerce des effets sur le système nerveux autonome ; il réduit le stress et il est considéré comme un relaxant léger [117] ce qui peut expliquer son effet, protecteur, sur l'HTA dans notre étude. Cependant ces effets ont apparus en utilisant le « AquaTitan », c'est-à-dire, des particules de Ti dessous dans l'eau sous une certaine pression. Il est donc important d'étudier plus cet effet.

II.5 Conclusion

L'objectif du présent mémoire était de tester si l'exposition à la pollution atmosphérique extérieure à long terme était associée avec l'HTA, en se basant sur les données de biosurveillance environnementales. Les résultats montrent un rôle significatif de l'environnement atmosphérique proche du domicile des participants sur la prévalence de l'HTA. Plus spécifiquement, il existe une association significative avec les concentrations en Cd, connu pour ses effets cardiovasculaire, rénaux et respiratoires. La force de l'association est supérieure à 2, ce qui indique une certaine force de l'association, au même titre que l'âge, le sexe, ou l'obésité.

Ces résultats montrent l'intérêt pour l'épidémiologie environnementale d'utiliser les lichens comme méthode d'évaluation de l'exposition à long terme et doivent bien sûr être confortés par des approches prospectives. L'association avec l'HTA, l'un des principaux facteurs de risque de MCV, est un signal fort pour la communauté scientifique, les décideurs politiques et de Santé publique afin de prendre en considération rapidement des mesures de protection et de prévention.

Cinq perspectives se dessinent pour cette étude : 1) étudier le mécanisme d'action de Cd sur la pression artérielle en prenant la voie respiratoire comme voie d'exposition, 2) tester la corrélation entre le niveau sanguin des métaux et le niveau des métaux dans les lichens, 3) travailler sur la pression artérielle comme variable sanitaire afin de distinguer si l'effet est sur la PAS et/ou la PAD en intégrant les polluants atmosphériques extérieurs à court terme (les données ATMO) et 4) proposer une étude prospective intégrant des données de biosurveillance environnementale pour les environnements extérieurs et intérieurs.

II.6. Bibliographie

1. Appelman Y, van Rijn BB, ten Haaf ME, Boersma E, Peters SAE. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*. 2015;241:211–8.
2. Maladies cardiovasculaires [Internet]. Ministère Solidar. Santé. 2016 [cited 2017 Sep 27]. Available from: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/article/les-maladies-cardiovasculaires>
3. Santé Publique France. Maladies Cardio-Neuro-Vasculaires. 2016.
4. Byrd JB, Morishita M, Bard RL, Das R, Wang L, Sun Z, et al. Acute increase in blood pressure during inhalation of coarse particulate matter air pollution from an urban location. *J. Am. Soc. Hypertens*. 2016;10:133–139.e4.
5. Brook RD, Urrutia B, Dvorchak JT, Bard RL, Speck M, Keeler G, et al. Insights Into the Mechanisms and Mediators of the Effects of Air Pollution Exposure on Blood Pressure and Vascular Function in Healthy Humans. *Hypertension*. 2009;54:659–67.
6. Coogan PF, White LF, Jerrett M, Brook RD, Su JG, Seto E, et al. Air Pollution and Incidence of Hypertension and Diabetes Mellitus in Black Women Living in Los Angeles. *Circulation*. 2012;125:767–72.
7. Foraster M, Künzli N, Aguilera I, Rivera M, Agis D, Vila J, et al. High Blood Pressure and Long-Term Exposure to Indoor Noise and Air Pollution from Road Traffic. *Environ. Health Perspect*. 2014;
8. Chuang K-J, Yan Y-H, Cheng T-J. Effect of air pollution on blood pressure, blood lipids, and blood sugar: a population-based approach. *J. Occup. Environ. Med*. 2010;52:258–62.
9. Szyzskowicz M, Rowe BH, Brook RD. Even Low Levels of Ambient Air Pollutants Are Associated With Increased Emergency Department Visits for Hypertension. *Can. J. Cardiol*. 2012;28:360–6.
10. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). AVC - Accident vasculaire cérébral. 2013.
11. Chen Q, Shi Y, Wang Y, Li X. Patterns of Disease Distribution of Lower Extremity Peripheral Arterial Disease. *Angiology*. 2015;66:211–8.
12. Mirabel M, Narayanan K, Jouven X, Marijon E. Prevention of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. *Circulation*. 2014;130:e35–7.
13. Cuypers JAAE, Utens EMWJ, Roos-Hesselink JW. Health in adults with congenital heart disease. *Maturitas*. 2016;91:69–73.
14. Congenital Heart Defects [Internet]. [cited 2017 Jan 31]. Available from: <https://medlineplus.gov/congenitalheartdefects.html>
15. Choices NHS. Deep vein thrombosis - NHS Choices [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 31]. Available from: <http://www.nhs.uk/conditions/Deep-vein-thrombosis/Pages/Introduction.aspx>
16. WHO | Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. WHO. [cited 2017 Feb 7]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
17. Data and statistics [Internet]. 2017 [cited 2017 Feb 7]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cardiovascular-diseases/data-and-statistics>
18. 2012 European Cardiovascular Disease Statistics [Internet]. [cited 2017 Feb 7]. Available from: <https://www.escardio.org/The-ESC/What-we-do/Initiatives/EuroHeart/2012-European-Cardiovascular-Disease-Statistics>
19. New Zealand, Statistics New Zealand. 2013 quickstats. 2013.

20. Aronow WS, Fleg JL, Rich MW. Tresch and Aronow's Cardiovascular Disease in the Elderly, Fifth Edition. CRC Press; 2013.
21. North BJ, Sinclair DA. The Intersection Between Aging and Cardiovascular Disease. *Circ. Res.* 2012;110:1097–108.
22. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ.* 2012;345:e6409.
23. Authors/Task Force Members, Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 2007;28:2375–414.
24. Frequently asked questions | World Heart Federation [Internet]. [cited 2017 Feb 6]. Available from: <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/heart-disease/frequently-asked-questions/>
25. Writing Group Members, Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125:e2–220.
26. Hypertension artérielle, de nombreux facteurs de risque [Internet]. [cited 2017 Oct 1]. Available from: <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/hypertension-arterielle>
27. American Heart Association. How High Blood Pressure Can Lead to Kidney Damage or Failure. 2017.
28. A global brief on hypertension- world health day 2013 [Internet]. [cited 2017 Sep 3]. Available from: http://ish-world.com/downloads/pdf/global_brief_hypertension.pdf
29. Barrett TJ, Murphy AJ, Goldberg IJ, Fisher EA. Diabetes-mediated myelopoiesis and the relationship to cardiovascular risk: Diabetes myelopoiesis and cardiovascular risk. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2017;1402:31–42.
30. Newman JD. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;11.
31. Koba S, Hirano T. [Dyslipidemia and atherosclerosis]. *Nihon Rinsho Jpn. J. Clin. Med.* 2011;69:138–43.
32. Kevil CG, Bir SC, Pattillo CB. Peripheral Arterial Disease: Pathophysiology and Therapeutics. Biota Publishing; 2013.
33. Bonner A, Waterhouse J. Addictive Behaviour: Molecules to Mankind: Perspectives on the Nature of Addiction. Springer; 2016.
34. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d671.
35. Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Addiction.* 2012;107:1246–60.
36. O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and Cardiovascular Health: The Dose Makes the Poison...or the Remedy. *Mayo Clin. Proc.* 2014;89:382–93.
37. Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martínez P, Medina-Remón A, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Wine, Beer, Alcohol and Polyphenols on Cardiovascular Disease and Cancer. *Nutrients.* 2012;4:759–81.
38. O'Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ. Alcohol and Cardiovascular Health: The Razor-Sharp Double-Edged Sword. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50:1009–14.

39. Li J, Siegrist J. Physical Activity and Risk of Cardiovascular Disease—A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2012;9:391–407.
40. Kokkinos P. *Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention*. Jones & Bartlett Publishers; 2010.
41. Bauman A, Merom D, Bull FC, Buchner DM, Fiatarone Singh MA. Updating the Evidence for Physical Activity: Summative Reviews of the Epidemiological Evidence, Prevalence, and Interventions to Promote ?Active Aging? *The Gerontologist*. 2016;56:S268–80.
42. Ahmed HM, Blaha MJ, Nasir K, Rivera JJ, Blumenthal RS. Effects of Physical Activity on Cardiovascular Disease. *Am. J. Cardiol*. 2012;109:288–95.
43. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. *Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Elsevier Health Sciences; 2014.
44. Sparling PB, Howard BJ, Dunstan DW, Owen N. Recommendations for physical activity in older adults. *BMJ*. 2015;350:h100–h100.
45. Boeing H, Bechthold A, Bub A, Ellinger S, Haller D, Kroke A, et al. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur. J. Nutr*. 2012;51:637–63.
46. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2014;349:g4490–g4490.
47. Tang G-Y, Meng X, Li Y, Zhao C-N, Liu Q, Li H-B. Effects of Vegetables on Cardiovascular Diseases and Related Mechanisms. *Nutrients*. 2017;9:857.
48. Zhao C-N, Meng X, Li Y, Li S, Liu Q, Tang G-Y, et al. Fruits for Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2017;9:598.
49. Raatz S, Silverstein J, Jahns L, Picklo M. Issues of Fish Consumption for Cardiovascular Disease Risk Reduction. *Nutrients*. 2013;5:1081–97.
50. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, Pan A, Warnakula S, Chowdhury S, et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e6698.
51. Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? *Eur. Heart J*. 2012;33:436–43.
52. Bronzato S, Durante A. A contemporary review of the relationship between red meat consumption and cardiovascular risk. *Int. J. Prev. Med*. 2017;8:40.
53. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N. Engl. J. Med*. 2013;368:1279–90.
54. Viuda-Martos M, López-Marcos M c., Fernández-López J, Sendra E, López-Vargas J h., Pérez-Álvarez J a. Role of Fiber in Cardiovascular Diseases: A Review. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf*. 2010;9:240–58.
55. Argacha JF, Bourdrel T, van de Borne P. Ecology of the cardiovascular system: A focus on air-related environmental factors. *Trends Cardiovasc. Med*. 2017;
56. Recio A, Linares C, Banegas JR, Díaz J. Road traffic noise effects on cardiovascular, respiratory, and metabolic health: An integrative model of biological mechanisms. *Environ. Res*. 2016;146:359–70.
57. Lamas GA, Navas-Acien A, Mark DB, Lee KL. Heavy Metals, Cardiovascular Disease, and the Unexpected Benefits of Chelation Therapy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016;67:2411–8.
58. Solenkova NV, Newman JD, Berger JS, Thurston G, Hochman JS, Lamas GA. Metal pollutants and cardiovascular disease: Mechanisms and consequences of exposure. *Am. Heart J*. 2014;168:812–22.

59. Fédération ATMO France [Internet]. [cited 2017 Feb 8]. Available from: <http://www.atmo-france.org/fr/index.php?/2008042435/la-loi-sur-l-air/id-menu-58.html>
60. CDC - Air Quality - Air Pollutants [Internet]. [cited 2017 Jan 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/air/pollutants.htm>
61. Air pollution statistics - Statistics Explained [Internet]. [cited 2017 Feb 8]. Available from: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Air_pollution_statistics
62. Greenhouse gas emission statistics - Statistics Explained [Internet]. [cited 2017 Aug 5]. Available from: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Greenhouse_gas_emission_statistics
63. Politiques publiques pour réduire la pollution de l'air [Internet]. Ministère Transit. Écologique Solidaire. [cited 2017 Aug 22]. Available from: <http://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/politiques-publiques-reduire-pollution-lair>
64. Atmo Hauts-de-France - Mesures de la qualité de l'air [Internet]. [cited 2017 Aug 14]. Available from: <http://www.atmo-hdf.fr/tout-savoir-sur-l-air/mesures-de-la-qualite-de-l-air.html>
65. Réglementation et Normes Qualité de l'Air version finale - 01_Tableau-Normes-Seuils réglementaires.pdf.
66. Pollution de l'air : origines, situation et impacts [Internet]. Ministère Transit. Écologique Solidaire. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/pollution-lair-origines-situation-et-impacts>
67. Grant L, Schneider T. Air Pollution by Nitrogen Oxides. Elsevier; 2013.
68. Airparif - Pollution - Les différents polluants et leur évolution [Internet]. [cited 2017 Aug 13]. Available from: <https://www.airparif.asso.fr/pollution/differents-polluants#famille>
69. Elichegaray C, Bouallala S, Maitre A, Ba M. État et évolution de la pollution atmosphérique. Rev. Fr. Allergol. 2010;50:381–93.
70. US EPA O. Sulfur Dioxide Basics [Internet]. US EPA. 2016 [cited 2017 Aug 13]. Available from: <https://www.epa.gov/so2-pollution/sulfur-dioxide-basics>
71. Ling ZH, Guo H, Cheng HR, Yu YF. Sources of ambient volatile organic compounds and their contributions to photochemical ozone formation at a site in the Pearl River Delta, southern China. Environ. Pollut. 2011;159:2310–9.
72. Kamal MS, Razzak SA, Hossain MM. Catalytic oxidation of volatile organic compounds (VOCs) – A review. Atmos. Environ. 2016;140:117–34.
73. Mohammed AS, Kapri A, Goel R. Heavy Metal Pollution: Source, Impact, and Remedies. SpringerLink. 2011;1–28.
74. les services du Ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer. Bilan de la qualité de l'air en France en 2015. Le service de l'observation et des statistiques (SOeS); 2016.
75. WHO | 7 million premature deaths annually linked to air pollution [Internet]. WHO. [cited 2017 Aug 26]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/en/>
76. Effets sur la santé de la pollution de l'air [Internet]. Ministère Solidar. Santé. 2015 [cited 2017 Aug 27]. Available from: <http://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/air-exterieur/article/effets-sur-la-sante-de-la-pollution-de-l-air-300914>
77. Luc Int Panis et al. Short-term air pollution exposure decreases lung function: a repeated measures study in healthy adults. Belgium; 2017 Jun 6;
78. Kampa M, Castanas E. Human health effects of air pollution. Environ. Pollut. 2008;151:362–7.

79. Anderson JO, Thundiyil JG, Stolbach A. Clearing the Air: A Review of the Effects of Particulate Matter Air Pollution on Human Health. *J. Med. Toxicol.* 2012;8:166–75.
80. Ghorani-Azam A, Riahi-Zanjani B, Balali-Mood M. Effects of air pollution on human health and practical measures for prevention in Iran. *J. Res. Med. Sci. Off. J. Isfahan Univ. Med. Sci.* [Internet]. 2016 [cited 2017 Sep 14];21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5122104/>
81. Bourdrel T, Bind M-A, Béjot Y, Morel O, Argacha J-F. Cardiovascular effects of air pollution. *Arch. Cardiovasc. Dis.* [Internet]. 2017 [cited 2017 Sep 14]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875213617301304>
82. Babadjouni RM, Hodis DM, Radwanski R, Durazo R, Patel A, Liu Q, et al. Clinical effects of air pollution on the central nervous system; a review. *J. Clin. Neurosci.* 2017;43:16–24.
83. Becerra TA, Wilhelm M, Olsen J, Cockburn M, Ritz B. Ambient Air Pollution and Autism in Los Angeles County, California. *Environ. Health Perspect.* 2013;121:380.
84. Peled R. Air pollution exposure: Who is at high risk? *Atmos. Environ.* 2011;45:1781–5.
85. Dadvand P, Parker J, Bell ML, Bonzini M, Brauer M, Darrow LA, et al. Maternal Exposure to Particulate Air Pollution and Term Birth Weight: A Multi-Country Evaluation of Effect and Heterogeneity. *Environ. Health Perspect.* 2013;121:267.
86. Airparif - Réglementation - Les indices de qualité de l'air - L'indice français Atmo [Internet]. [cited 2017 Sep 10]. Available from: <https://www.airparif.asso.fr/reglementation/indice-qualite-air-francais>
87. Tout savoir sur la qualité de l'air | Respire [Internet]. [cited 2017 Aug 26]. Available from: <http://www.respire-asso.org/tout-savoir-sur-la-pollution-de-lair/>
88. Biosurveillance végétale et fongique [Internet]. SIGLES. [cited 2017 Sep 12]. Available from: http://www.sigles-sante-environnement.fr/?page_id=13421
89. AGNAN Yannick. Bioaccumulation et bioindication par les lichens de la pollution atmospherique actuelle et passee en metaux et en azote en France sources mecanismes et facteurs dinfluence.pdf. [Toulouse]: Université de Toulouse; 2013.
90. Dong G-H, Qian Z, Xaverius PK, Trevathan E, Maalouf S, Parker J, et al. Association Between Long-Term Air Pollution and Increased Blood Pressure and Hypertension in China. *Hypertension.* 2013;61:578–84.
91. Pedersen M, Stayner L, Slama R, Sørensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Ambient Air Pollution and Pregnancy-Induced Hypertensive Disorders Novelty and Significance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2014;64:494–500.
92. Michikawa T, Morokuma S, Fukushima K, Ueda K, Takeuchi A, Kato K, et al. A register-based study of the association between air pollutants and hypertensive disorders in pregnancy among the Japanese population. *Environ. Res.* 2015;142:644–50.
93. Dong G-H, Wang J, Zeng X-W, Chen L, Qin X-D, Zhou Y, et al. Interactions Between Air Pollution and Obesity on Blood Pressure and Hypertension in Chinese Children: *Epidemiology.* 2015;26:740–7.
94. Chen H, Burnett RT, Kwong JC, Villeneuve PJ, Goldberg MS, Brook RD, et al. Spatial Association Between Ambient Fine Particulate Matter and Incident Hypertension. *Circulation.* 2014;129:562–9.
95. Hoffmann B. Opposing Effects of Particle Pollution, Ozone, and Ambient Temperature on Arterial Blood Pressure. *Environ. Health Perspect.* 2011;6.
96. Wong MCS, Tam WWS, Wang HHX, Lao XQ, Zhang DD, Chan SWM, et al. Exposure to air pollutants and mortality in hypertensive patients according to demography: A 10 year case-crossover study. *Environ. Pollut.* 2014;192:179–85.

97. Madsen C, Nafstad P. Associations between environmental exposure and blood pressure among participants in the Oslo Health Study (HUBRO). *Eur. J. Epidemiol.* 2006;21:485–91.
98. Imaizumi Y, Eguchi K, Kario K. Coexistence of PM_{2.5} and low temperature is associated with morning hypertension in hypertensives. *Clin. Exp. Hypertens.* 2015;37:468–72.
99. Wu S, Deng F, Huang J, Wang X, Qin Y, Zheng C, et al. Does ambient temperature interact with air pollution to alter blood pressure? A repeated-measure study in healthy adults. *J. Hypertens.* 2015;33:2414–21.
100. Stanković A, Nikolić M. Long-term ambient air pollution exposure and risk of high blood pressure among citizens in Nis, Serbia. *Clin. Exp. Hypertens. N. Y. N 1993.* 2016;38:119–24.
101. Coogan PF, White LF, Yu J, Burnett RT, Seto E, Brook RD, et al. PM_{2.5} and Diabetes and Hypertension Incidence in the Black Women's Health Study: *Epidemiology.* 2015;1.
102. Kingsley SL, Eliot MN, Whitsel EA, Wang Y, Coull BA, Hou L, et al. Residential proximity to major roadways and incident hypertension in post-menopausal women. *Environ. Res.* 2015;142:522–8.
103. Lin H, Guo Y, Zheng Y, Di Q, Liu T, Xiao J, et al. Long-Term Effects of Ambient PM_{2.5} on Hypertension and Blood Pressure and Attributable Risk Among Older Chinese Adults. *Hypertens. Dallas Tex 1979.* 2017;69:806–12.
104. Hu H, Ha S, Xu X. Ozone and hypertensive disorders of pregnancy in Florida: Identifying critical windows of exposure. *Environ. Res.* 2017;153:120–5.
105. Sérgio Chiarelli P, Amador Pereira LA, Nascimento Saldiva PH do, Ferreira Filho C, Bueno Garcia ML, Ferreira Braga AL, et al. The association between air pollution and blood pressure in traffic controllers in Santo André, São Paulo, Brazil. *Environ. Res.* 2011;111:650–5.
106. Vinikoor-Imler LC, Gray SC, Edwards SE, Miranda ML. The effects of exposure to particulate matter and neighbourhood deprivation on gestational hypertension: The environment and gestational hypertension. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2012;26:91–100.
107. Brook RD, Kousha T. Air Pollution and Emergency Department Visits for Hypertension in Edmonton and Calgary, Canada: A Case-Crossover Study. *Am. J. Hypertens.* 2015;28:1121–6.
108. Babisch W, Wolf K, Petz M, Heinrich J, Cyrys J, Peters A. Associations between Traffic Noise, Particulate Air Pollution, Hypertension, and Isolated Systolic Hypertension in Adults: The KORA Study. *Environ. Health Perspect.* 2014;
109. Fuks KB, Weinmayr G, Foraster M, Dratva J, Hampel R, Houthuijs D, et al. Arterial Blood Pressure and Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution: An Analysis in the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Environ. Health Perspect.* 2014;
110. Chen S-Y, Wu C-F, Lee J-H, Hoffmann B, Peters A, Brunekreef B, et al. Associations between Long-Term Air Pollutant Exposures and Blood Pressure in Elderly Residents of Taipei City: A Cross-Sectional Study. *Environ. Health Perspect.* 2015;
111. Szyszkowicz M, Rowe BH, Brook RD. Even Low Levels of Ambient Air Pollutants Are Associated With Increased Emergency Department Visits for Hypertension. *Can. J. Cardiol.* 2012;28:360–6.
112. Hu H, Ha S, Xu X. Ozone and hypertensive disorders of pregnancy in Florida: Identifying critical windows of exposure. *Environ. Res.* 2017;153:120–5.
113. Cartes environnement - Biosurveillance lichénique des ETM [Internet]. SIGLES. [cited 2017 Aug 25]. Available from: http://www.sigles-sante-environnement.fr/?page_id=13834
114. Santé Publique France. L'état de santé de la population en France - Populations et santé - Rapports et synthèses - Publications et outils - Accueil [Internet]. [cited 2017 Sep 30]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Populations-et-sante/L-etat-de-sante-de-la-population-en-France>

115. Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Crainiceanu CM, Guallar E. Cadmium Exposure and Hypertension in the 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Environ. Health Perspect.* 2007;116:51–6.
116. Chen Zhangjian. Effect of titanium dioxide nanoparticles on the cardiovascular system after oral administration.
117. Rowlands D, Shultz S, Ogawa T, Aoi W, Korte M. The Effects of Uniquely-Processed Titanium on Biological Systems: Implications for Human Health and Performance. *J. Funct. Biomater.* 2014;5:1–14.
118. Zaletel-Kragelj L, Bozikov J, Forum for Public Health Collaboration in South Eastern Europe. Methods and tools in public health a handbook for teachers, researchers and health professionals. Lage: Jacobs; 2010.
119. Versteyleen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J. Nucl. Cardiol.* 2011;18:904–11.
120. Forum for Public Health Collaboration in South Eastern Europe- Méthods and tools in Public Health.
121. Payne RA. Cardiovascular risk. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012;74:396–410.
122. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016;37:2315–81.
123. Airparif - Réglementation - Normes françaises [Internet]. [cited 2017 Sep 25]. Available from: <https://www.airparif.asso.fr/reglementation/normes-francaises>
124. WHO | Ambient (outdoor) air quality and health [Internet]. WHO. [cited 2017 Sep 25]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>
125. Standards - Air Quality - Environment - European Commission [Internet]. [cited 2017 Sep 25]. Available from: <http://ec.europa.eu/environment/air/quality/standards.htm>

Table de matière :

PARTIE I : GENERALITES SUR LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE 7

I.1. Maladies cardiovasculaires.....	7
I.1.1. Généralités	7
I.1.2. Épidémiologie	8
I.1.2.1. Mortalité.....	8
I.1.2.2. Prévalence	8
I.1.2.3. Incidence	8
I.1.2.4. Facteurs de risques	10
<i>I.1.2.4.1. Influence de l'âge</i>	<i>11</i>
<i>I.1.2.4.2. Influence du sexe</i>	<i>11</i>
<i>I.1.2.4.3. Rôle des antécédents familiaux.....</i>	<i>11</i>
<i>I.1.2.4.4. Influence des comorbidités.....</i>	<i>12</i>
I.1.2.4.4.1. Hypertension Artérielle	12
I.1.2.4.4.2. Influence du diabète	15
I.1.2.4.4.3. Influence des dyslipidémies	15
<i>I.1.2.4.5. Rôle du tabagisme</i>	<i>15</i>
<i>I.1.2.4.6. Influence de l'alcool.....</i>	<i>16</i>
<i>I.1.2.4.7. Effet de l'activité physique.....</i>	<i>16</i>
<i>I.1.2.4.8. Influence de l'alimentation.....</i>	<i>17</i>
<i>I.1.2.4.9. Facteurs de risques environnementaux.....</i>	<i>18</i>
I.2. Pollution atmosphérique extérieure	19
I.2.1. Généralités	19
I.2.2 Sources de polluants extérieurs	20
I.2.3 Règlementations	21
I.2.4 Principaux polluants	22
I.2.4.1. Polluants réglementés	22
<i>I.2.4.1.1. Polluants gazeux.....</i>	<i>23</i>
<i>I.2.4.1.2. Particules</i>	<i>24</i>
<i>I.2.4.1.3. Métaux</i>	<i>24</i>
I.2.4.2. Polluants non règlementés	24
I.2.5. Évolution de la qualité de l'air en France	25
I.2.6. Effets de la pollution atmosphérique extérieure sur la santé.....	26
I.2.7. Évaluation de l'exposition aux polluants atmosphériques	28
I.2.7.1. Stations de mesures	28
I.2.7.2. Modélisation	29

I.2.7.3. Bio-surveillance environnementale	30
I.3. Bilan des connaissances sur le lien entre la pollution atmosphérique extérieure et l'hypertension	32
I.3.1. Méthodologie des études	32
I.3.1.1. Types d'études	32
I.3.1.2. Variables sanitaires étudiées	33
I.3.1.3. Évaluation de l'exposition aux polluants atmosphériques	33
I.3.1.4. Participants.....	34
I.3.1.5. Variables d'ajustement	34
I.3.1.6. Résultats d'exposition aux polluants atmosphériques	35
I.3.1.6.1. Mesures de fréquence	35
I.3.1.6.2. Mesure d'association	35
I.3.1.7. Facteurs modificateurs	37
PARTIE II : APPLICATION A L'ENQUETE ELISABET	39
II.1. Présentation de l'enquête ELISABET	39
II.2. Matériels et méthodes	39
II.3. Résultats	42
II.3.1. Analyses descriptives.....	42
II.3.2. Analyse multivariée	49
II.4. Discussion.....	51
II.4.1. Rappel des principaux résultats	51
II.4.2. Aspects méthodologiques	51
II.4.1. Prévalence de l'hypertension artérielle.....	53
II.4.2. Association entre exposition aux éléments traces métalliques et hypertension	53
II.5 Conclusion.....	57
II.6. Bibliographie.....	58
II.8. Annexes	I

II.8. Annexes

Annexe 1 : Symptômes de maladies cardiovasculaires	II
Annexe 2 : Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire.....	III
Annexe 3 : Les valeurs réglementaires françaises des indicateurs de la pollution atmosphérique extérieure	V
Annexe 4 : Les valeurs seuils de polluants atmosphériques selon les lignes directrices européennes et selon l'OMS	IX
Annexe 5 : Valeurs cibles de Benzopyrène ainsi que les concentrations métalliques selon les directrices françaises et les directrices européens	X
Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension	XI
Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension.....	XXXV
Annexe 8 : Caractéristiques générales de la population en fonction du sexe	LXIII
Annexe 9 : Les moyennes de concentration de métaux et leurs degrés de significativité en lien avec l'HTA	LXVII

Annexe 1 : Symptômes de maladies cardiovasculaires

Infarctus myocardie

Douleur thoracique

Angoisse

Toux

Evanouissement

Vertige

Vomissement

Nausée

Palpitations

Essoufflement

Transpiration.

Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Faiblesse ou engourdissement soudain du visage, du bras ou de la jambe d'un côté du corps.

Perte abrupte de la vision, de la force, de la coordination, de la sensation, de la parole ou de la capacité de comprendre la parole

Perte soudaine d'équilibre

Soudaine et sévère mal de tête

Brève perte de conscience

Vertiges inexpliqués ou chutes soudaines.

Artériopathies périphériques

Une claudication intermittente

Jambes faibles ou fatiguées

Difficulté à marcher ou à équilibrer

Pieds et orteils froids et engourdis

Plaies lentes à guérir

Douleur au pied au repos

Dysfonction érectile

Cardiopathies rhumatismales

Essoufflement, fatigue, arythmie cardiaque, douleur thoracique et syncope pour une cardiopathie rhumatismale

Fièvre, douleur et gonflement au niveau des articulations nausées, crampes stomacales et vomissements pour un rhumatisme articulaire aigu

Malformations cardiaques congénitales

peu ou pas de signes et de symptômes

Respiration rapide

Cyanose

Fatigue

Mauvaise circulation sanguine

Infections de poumons

Incapacité d'exercer

Faible gain de poids

Thromboses veineuses profondes

Gonflement et douleur ou tendresse dans les jambes en position debout ou en marchant.

Peau chaude sur la jambe

Peau rouge ou décolorée sur la jambe.

Viens remarquable

Jambes fatiguées

Embolies pulmonaires

Toux soudaine, qui peut élever le sang

Douleur thoracique aiguë

Respiration rapide ou essoufflement

Vertige grave

Annexe 2 : Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire

L'évaluation du risque cardiovasculaire global est une étape très importante pour mieux prédire et prévenir les MCV, quel que soit le type de prévention : primaire, secondaire ou tertiaire. Il s'agit de prendre en compte tous les facteurs de risque, modifiables et non modifiables, et de prendre en compte leurs effets conjoints, additifs ou synergiques sur le risque cardiovasculaire global. Plusieurs modèles existent comme le QRISK, le PROCAM, l'échelle de Framingham et le Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). Les deux dernières sont les plus utilisés.

○ Framingham Score Risk (FSR)

L'échelle de Framingham a été le premier modèle proposé à partir de la fameuse étude de Framingham sur le cœur, qui est une étude cohorte américaine [118]. Ce modèle, sexe-spécifique, prédit sur 10 ans le risque de développer une MCV en intégrant l'âge, le cholestérol total et les HDL, la PAS, le tabac, le statut diabétique et le traitement antihypertenseur [119]. Un score <10% est considéré comme faible, compris entre 10-20% est considéré comme intermédiaire et >20% est considéré comme un niveau élevé de risque [119]. En revanche, l'échelle de Framingham a été critiquée pour son petit effectif, le fait qu'il n'inclut pas certains facteurs de risques importants comme l'Indice de Masse Corporelle (IMC) , les antécédents familiaux et le statut socioéconomique .En outre, il estime uniquement le risque de cardiopathies coronariennes et non le risque cardiovasculaire globale qui comprend toutes les MCV [118]. De plus, il n'est pas adapté à la population européenne qui globalement, a un risque cardiovasculaire plus faible (46)(43,45).

○ Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE)

Pour les raisons mentionnées, le Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) est le modèle le plus utilisé en Europe. Ce qui distingue ce modèle est qu'il estime le risque cardiovasculaire fatal sur une période de 10 ans [121]. De plus, il est applicable pour les populations Européens à un niveau du risque faible et élevé. Cependant, son application pour les peuples non-Caucasiens n'a pas été explorée [122].

Le graphique du SCORE est représenté en *tableau 1*. Les personnes à niveau de risque faible à modéré sont celles qui ont un SCORE < 5% [122]. Ce groupe devrait recevoir des conseils sur la mode de vie afin de maintenir leur niveau du risque. Alors que les gens avec un SCORE compris entre 5% et 10% sont à niveau fort du risque et ils

peuvent être candidats pour un traitement pharmacologique en plus des conseils sur la mode de vie [122]. Enfin, ceux qui ont un SCORE $\geq 10\%$ sont à très fort niveau du risque. Ils doivent donc prendre les médicaments appropriés [122].

SCORE	Catégorie du risque
< 1%	Faible
$\geq 1\%$ et < 5%	Modéré
$\geq 5\%$ et < 10%	Fort
$\geq 10\%$	Très fort

Tableau 1 : Niveau de risque cardiovasculaire en fonction du SCORE

L'utilisation de ce modèle a des avantages ainsi que des inconvénients comme résumée dans le *Tableau 2* en-dessus :

Avantages	Inconvénients
Un outil intuitif et facile à utiliser	Estimer le risque fatal, mais pas total, des MCV
Construire un langage commun entre les professionnels de la santé	Convenir seulement les populations Européen
Permettre l'évaluation objective du risque	Etre limité pour les déterminants majeurs du risque
Prendre en compte la nature multifactorielle des MCV	Convenir seulement la tranche d'âge 40-65 ans
Permettre un management flexible	
Résoudre le problème des jeunes ayant plusieurs facteurs de risque en plus d'un risque absolu inférieur	

Tableau 2 : Les avantages et les inconvénients du modèle SCORE [122]

Annexe 3 : Les valeurs réglementaires françaises des indicateurs de la pollution atmosphérique extérieure [123]

Polluant	Valeurs limites	Objectifs de qualité	Seuil de recommandation et d'information	Seuils d'alerte	Niveau critique
NO ₂	40µg/m ³ (moyenne annuelle)	40µg/m ³ (moyenne annuelle)	200µg/m ³ (moyenne horaire)	400µg/m ³ dépassé sur 3 heures consécutives	
	200µg/m ³ (moyenne horaire) à ne pas dépasser plus de 18 heures par an			200µg/m ³ si dépassement de ce seuil la veille, et risque de dépassement de ce seuil le lendemain	
NO _x					30µg/m ³ (moyenne annuelle) pour la protection de la végétation

Annexe 3 : Les valeurs réglementaires françaises des indicateurs de la pollution atmosphérique extérieure (Suite) [123]

Polluant	Valeurs limites	Objectifs de qualité	Seuil de recommandation et d'information	Seuils d'alerte	Niveau critique
SO ₂	125µg/m ³ (moyenne journalière) : à ne pas dépasser plus de 3 jours par an 350µg/m ³ (moyenne horaire) : à ne pas dépasser plus de 24 heures/an	50µg/m ³ (moyenne annuelle)	300µg/m ³ (moyenne horaire)	500µg/m ³ (moyenne horaire) sur 3 heures consécutives	20µg/m ³ (moyenne annuelle hivernale) pour la protection de la végétation
Pb	0,5µg/m ³ (moyenne annuelle)	0,25µg/m ³ (moyenne annuelle)			
PM ₁₀	40µg/m ³ (moyenne annuelle) 50µg/m ³ (moyenne journalier) : à ne pas dépasser plus de 35 jours/an	30µg/m ³ (moyenne annuelle)	50µg/m ³ (moyenne journalier)	80µg/m ³ (moyenne journalier)	
CO	10 000µg/m ³ (maximum journalier de la moyenne sur 8 heures)				
Benzène (C ₆ H ₆)	5µg/m ³ (moyenne annuelle)	2µg/m ³ (moyenne annuelle)			

Annexe 3 : Les valeurs réglementaires françaises des indicateurs de la pollution atmosphérique extérieure (Suite) [123]

Polluant	Valeur limite	Objectifs de qualité	Seuils de recommandation et d'information	Seuils d'alerte	Valeurs cibles
O ₃		Seuil de protection pour la santé : 120µg/m³ comme un maximum journalier de la moyenne sur 8 heures	180µg/m³ (moyenne horaire)	Seuil d'alerte pour une protection sanitaire pour toute la population : 240µg/m³ en moyenne horaire sur 1 heure Seuils d'alerte pour la mise en œuvre progressive de mesures d'urgence, en moyenne horaire : - 1^{er} seuil : 240µg/m³ dépassé pendant 3 heures consécutives - 2eme seuil : 300µg/m³ dépassé pendant 3 heures consécutives - 3eme seuil : 360µg/m³	Seuil de protection de la santé : 120µg/m³ pour le maximum journalier de la moyenne sur 8 heures à ne pas dépasser plus de 25 jours par année civile en moyenne calculée sur 3 ans. Seuil de protection de la végétation : 18 000 µg/m³.h en moyenne calculée sur 5 ans

Annexe 3 : Les valeurs réglementaires françaises des indicateurs de la pollution atmosphérique extérieure (Suite) [123]

Polluant	Valeurs limites	Objectif de qualité	Valeurs cibles	Objectif de réduction de l'exposition par rapport à l'IEM 2011*, qui devrait être atteint en 2020		Obligation en matière de concentration relative à l'exposition qui doit être respecté en 2015
PM _{2,5}	25µg/m ³ (moyenne annuelle)	10µg/m ³ (moyenne annuelle)	20µg/m ³ (moyenne annuelle)	Concentration initiale	Objectif de réduction	20µg/m ³ pour l'IEM 2015**
				≤8,5µg/m ³	0%	
				>8,5 et <13µg/m ³	10%	
				≥ 13 et <18µg/m ³	15%	
				≥18 et <22µg/m ³	20%	
				≥22µg/m ³	Toute mesure appropriée pour atteindre 18µg/m ³	

**IEM : indicateur d'exposition moyenne de référence, correspondant à la concentration moyenne annuelle en µg/m3 sur les années 2009, 2010 et 2011*

***IEM 2015 : indicateur d'exposition moyenne de référence, correspondant à la concentration moyenne annuelle en µg/m3 sur les années 2013, 2014 et 2015*

Annexe 4 : Les valeurs seuils de polluants atmosphériques selon les lignes directrices européennes et selon l'OMS [124,125]

Polluant	Concentration selon les lignes directrices européennes			Concentrations selon les lignes directrices de l'OMS		
	Moyenne annuelle ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Moyenne journalier ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Moyenne sur 1 heure ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Moyenne annuelle ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Moyenne journalier ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Moyenne sur 1 heure ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
NO ₂	40	-	200	40	-	200
NO _x	-	-	-	-	-	-
SO ₂	-	125	350	-	20	-
Pb	0,5	-	-	-	-	-
PM ₁₀	40	50	-	20	50	-
CO	-	10 mg/m^3 (sur 8 heures/jour)	-	-	-	-
C ₆ H ₆	5	-	-	-	-	-
O ₃	-	120 (sur 8 heures/jour)	-	-	100 (sur 8 heures/jour)	-
PM _{2,5}	25	-	-	10	24	-

Annexe 5 : Valeurs cibles de Benzopyrène ainsi que les concentrations métalliques selon les directrices françaises et les directrices européens [124,125]

Polluant métallique	Valeurs cibles selon les directrices françaises (ng / m ³)	Valeurs cibles selon les directrices européens (ng / m ³)
Arsenic (As)	6	6
Cadmium (Cd)	5	5
Nickel (Ni)	20	20
Benzo(a)pyrène	1	1

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Coogan, 2012, USA (Los Angeles)	cohorte	N=4204 femmes noires (21 -69 ans) qui ont habité à Los Angeles en 1995	-Incidence de l'hypertension: 531 cas (12,6%) -Incidence de diabète : 183 diabète (=4,35%)	- PM _{2,5} : stations de surveillances locales) - NOx : (LUR) aux domiciles des participants - Durée d'exposition: 1 an -la moyenne annuelle de : - PM_{2,5}= 20,7µg/m³ - NO_x= 43,3 ppb	hypertension et diabète type 2	-Age - IMC - Nombre d'années d'éducation - Revenu - Nombre de personnes dans la famille - Tabagisme - Nombre de verres/semaine - Nombre d'heures par semaine d'activité physique vigoureuse - Score du statut socioéconomique de voisinage en quintiles - Bruit de voisinage (ajustement supplémentaire pour l'HTA) - Antécédents familiaux pour le diabète (ajustement supplémentaire pour le diabète)

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Dong, 2013, Chine (Shenyang, Anshan et Jinzhou)	Transversale	N=24 845 adultes chinois habitent dans 11 régions pour au moins 5 ans dans la même région	-prévalence de l'hypertension: 8656 cas -taux de prévalence : 34,84%	-PM ₁₀ , SO ₂ , NO ₂ et O ₃ : mesurés par la station de surveillance située à 1 mile des domiciles des participants -durée d'expo: 2 ans - la moyenne de : SO ₂ =155,416 µg/m ³ NO ₂ =72,418µg/m ³ O ₃ = 105,81 µg/m ³ PM ₁₀ = 123,06 mg/m ³	Pression artérielle et hypertension	-Age -Origine ethnique -Education -Revenu -Consommation d'alcool -Tabagisme -Activité physique -Alimentation -Consommation du sucre -Antécédents familiaux de l'hypertension -Quartier (géographique)

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension *(suite)*

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Foraster, 2014, Espagne (Girona)	Transversale	N= 3700 individus 35-83 ans participants aux cohortes de projet REGICOR (2003-2006)	Prévalence de l'hypertension: 1478 (39,9%)	-NO ₂ : land use regression (LUR). -Durée: 2 ans	Pression artérielle et hypertension	- Age - Age au carré - Sexe - Vivre seul - Education - Diabète - IMC - Bruit ferroviaire nocturne - Bruit du trafic nocturne - Consommation d'alcool - Défavorisation - Température (lag 0) - NO₂ journalier (lag 0) - la prise des antihypertenseurs

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Pedersen, 2014, USA, Europe, Iran, Japon et Australie.	Une revue: Méta-analyse de 17 études publiées entre 2009 et 2013. Toutes les études étaient cohorte prospective ou Cohortes rétrospectives sauf une étude qui a été un cas-témoin.	N= 50 109 - 372 912 femmes enceintes en fonction de polluant mesuré pendant 1996 et 2008	-Prévalence de l'hypertension gestationnel: 3,6% - 6% -Prévalence du pré éclampsie: 1,2% à 4% -Prévalence de deux ensemble : 2,7% à 4,7%	- NO₂, NO_x, PM₁₀, PM_{2,5}, CO et O₃. - La moitié des études: Land Use Regression (LUR) - L'autre moitié : les stations centrales de surveillance de la pollution de l'air - Durée: Long terme	Hypertension gestationnelle et pré- éclampsie	- La saison (9 études) - D'autres polluants atmosphériques - Bruit du trafic

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Chuang, 2010, Taiwan	Transversale	N= 7578 participants (16- 90ans). Ils ont été choisis de l'enquête taïwanaise sur la prévalence de l'hyperglycémie, de l'hyperlipidémie et de l'hypertension		-PM10, O3, NO2, SO2 et CO: 68 stations de mesures de la qualité de l'air : • 58 stations de surveillance générale de la qualité de l'air - 6stations de surveillance de la qualité de l'air trafic • 4 stations surveillance de la qualité de l'air de l'industrie. durée d'expo: courte terme (0-5 jours). -La moyenne de: • PM₁₀= 55,27µg/m³ • O₃=57,467µg/m³ • NO₂= 46,041µg/m³ • SO₂= 12,51µg/m³ • CO= 937µg/m³	Pression artérielle et concentration sanguin de : - Apolipoprotin A - Apolipoprotin B - Glucose - HbA1c - Triglycéride - HDL - LDL	-Sexe -Age -Revenu familial annuel -IMC -Fumeur actuel -Saison -Consommation d'alcool -Effets aléatoires du lieu géographique -Date de visite -Température journalière

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Szyszkowicz, 2011, Canada	Ecologique	N= 5365 (2069 hommes et 3296 femmes) visité le service d'urgence entre 1992 et 2002 pour l'hypertension		-PM ₁₀ , PM _{2.5} , NO ₂ , SO ₂ , CO et O ₃ -Durée: 9 jours	Hypertension	Non disponible
Michikawa, 2015, Japon (les districts d'okinawa et Kyushu)	Cohorte rétrospective	N= 36 620 femme enceinte qui n'avaient pas de complication de grossesse. Les données ont été obtenues de la base de données du réseau de registres périnataux du Japon. L'étude a concentré sur l'exposition pendant le 1 ^{er} trimestre (le niveau du développement placental).	-Incidence pour les maladies hypertensives pendant la grossesse en totale : 6,5% (n=2384) • pour hypertension gestationnel : 917cas (2,5%) • pour hypertension avec protéinurie : 1467cas (4%)	-O ₃ , NO ₂ , SO ₂ et particules en suspension : station de mesures -Durée : 3 mois -la moyenne de SO ₂ = 9,139µg/m ³ O ₃ = 88,461µg/m ³ NO ₂ = 23,811µg/m ³ Particules en suspension= 27,4µg/m ³	HTA gestationnelle (après 20 semaines de gestation chez les femmes sans HTA avant la grossesse) et prééclampsie (HTA avec protéinurie)	<u>Modèle 1 est ajusté pour:</u> -Age maternel à l'accouchement (<25, 25-29, 30-34, ≥35) - Année de naissance -saison de la conception. <u>Modèle 2: en plus du modèle 1 on a ajouté:</u> -Parité (0, 1 , ≥2) -Tabagisme pendant la grossesse - Consommation d'alcool pendant la grossesse -IMC pendant la grossesse (1 ^{ère} trimestre)

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Chen, 2015, Taiwan (Taipei)	Transversale	N=27 752 résidents de la ville de Taipei âgés ≥65 ans et qui ont participé dans le programme d'examination la santé en 2009.	Prévalence de l'hypertension: 17428 cas (62,799%)	-PM ₁₀ , PM _{2,5} , PM _{2,5-10} , PM _{2,5} absorbance, NO _x et NO ₂ : Land Use Régression (LUR) -Durée : 1 an -La moyenne de: • PM₁₀= 47,3 µg/m³ • PM_{2,5-10}= 21,2µg/m³ • PM_{2,5}= 24,5 µg/m³ • NO_x= 38,4 µg/m³ • NO₂= 23,7 µg/m³	Hypertension	-Sexe -Age -Carré centré sur l'âge -IMC -Carré centré sur l'IMC -Tabagisme -Consommation d'alcool -Education -Diabète type 2 -Proximité du trafic (pour les modèles étendus).

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Dong, 2015, Chine (7 villes: Shenyang, Dalian, Anshan, Fushun, Benxi, Liaoyang, Dandong)	Transversale	N=9354 enfants chinois (5-17ans) ont été étudié entre 2012-2013.	Prévalence de l'hypertension: 1289 cas (14%)	-PM ₁₀ , SO ₂ , NO ₂ et O ₃ : 1 station municipale de surveillance de l'air située à 1 km de la résidence du participant. -Durée : 4 ans -Concentration moyenne de : • PM₁₀ : 88µg/m³ • SO₂ : 49,8µg/m³ • NO₂ : 36,4 µg/m³ • O₃ : 106,9 µg/m³	Pression artérielle	-Age -Sexe -Education des parents -Faible poids de naissance -Naissance prématurée -Allaitement maternel -Revenu -Exposition au tabagisme passif -Utilisation du charbon domestique -Temps d'exercice -Région (de résidence) par personne -Antécédents familiaux de l'HTA -Distance entre le moniteur de pollution atmosphérique et l'école -Distance entre les domiciles des enfants et l'école -Température -Quartier

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Babisch, 2014, Allemagne (Augsbourg et Grand Augsbourg)	Transversale	N= 4261 individus choisis par Échantillon aléatoire stratifié dépend de l'âge, sexe, région. Il inclut 2090 hommes et 2171 femmes (N=1933 de la ville de l'Augsbourg et n=2328 du Grand Augsbourg) La référence était la questionnaire de KORA 1999-2001	Prévalence total de l'HTA: 37,3% - 35,4% for city of Augsburg - 38,8% pour greater Augsburg	-PM _{2,5} et la bruit : Land Use Régression (LUR) -Durée : 3 périodes de 14 jours pendant 1 an -La moyenne de : PM _{2,5} : 13,57 µg/m ³ Bruit : 55,8 dBA	Hypertension	-Age -Sexe -Tabagisme - Consommation d'alcool - IMC - Statut socio-économique -Activité physique

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Chen, 2013, Canada (Ontario)	Cohorte	N= 35303 individus non hypertendus résident à Ontario, Canada, âgés ≥ 35ans, nées au Canada et étaient enregistré avec le régime provincial d'assurance-maladie des données de l'Ontario.	Incident de l'hypertension: 8649 cas (24,49%)	-PM _{2,5} : concentrations dérivé par des observations de satellite de profondeur optique d'aérosol, une mesure de l'extinction de la lumière résultant de la diffusion et de l'absorption de la lumière par des aérosols dans l'atmosphère -Durée : 6 ans -La moyenne de PM _{2,5} : 10,7µg/m ³	Hypertension	-Sexe -Etat matrimonial -Education -Adéquation du revenu familial -Origine ethnique -IMC -Activité physique -Tabagisme -Consommation d'alcool -Alimentation -Résidence urbaine -Diabète préexistant ou la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) -Chômage au niveau du quartier -Moyen du revenu familial

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Wong, 2014, Chine	Cas croisé	N= 223 287 personnes hypertendus nouvellement prescrit au moins 1 médicament survenus pour 5 ans.	-Toutes causes mortalité: 44104 décès (30,6% dont 15879 cas arrivent pendant les saisons froides -Mortalité à cause de maladies cardiovasculaires : 8846 décès (20,1%) -Mortalité à cause de maladies respiratoires: 11554 décès (26,2%) -Mortalité à cause de blessures : 808 décès (1,8%)	NO ₂ , O ₃ et PM ₁₀ : stations de surveillance de l'air. Durée d'exposition: 3 jours -La moyenne de: NO ₂ =57,1 µg/m ³ PM ₁₀ = 53,2 µg/m ³ O ₃ =32,9 µg/m ³ -La moyenne de T°C=23,5°C et l'humidité= 78,2%	Mortalité	-La saison -Le jour de la semaine

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Fuks, 2014, EUROPE (9pays: Finlande, Danemark, Norvège, Suède, Pays-Bas, UK, Allemagne, Espagne, Suisse)	Méta-analyse (15 Cohortes)	N= 113 926 personnes (15 cohortes de 9 pays européen ont participé). Critères d'inclusions: 1) mesures de pression artérielle selon l'OMS et protocole de MONICA. 2) disponibilité de l'info par rapport à l'utilisation des médicaments antihypertenseurs. 3) Les concentrations de pollution atmosphérique liées au trafic résidentiel à long terme à la résidence, évaluées à l'aide de LUR de l'ESCAPE.	Incidence de hypertension: 41067 cas (36,047%)	PM _{2,5} , PM ₁₀ , PM _{2,5-10} , PM absorbance, NO _x et NO ₂ : stations de surveillance et le Land Use Regression (LUR) -Durée d'exposition 1 an -La moyenne de : - PM_{2,5}= 6,6 -18,4 µg/m³ - PM_{2,5-10}= 4-15 µg/m³ - PM₁₀= 13,5-32 µg/m³ - NO₂= 5,2-35,5 µg/m³ - NO_x= 8,7-63,2 µg/m³ - charge du trafic = 0,1-2,2 (10⁶ véhicule x m/jour)	pression artérielle	-Age -Sexe -IMC -Statut du tabagisme -paquet-années de fumer -Tabagisme passif -Consommation d'alcool -Activité physique -Niveau d'éducation -Activité économique -Statut socio-économique du voisinage.

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Madsen, 2006, Norvège(Oslo)	Transversale	N= 18 770 personnes. <u>Critères d'inclusion:</u> citoyen d'Oslo inscrit en décembre 1999 et né dans les années suivantes: 1924-1925, 1940-1941, 1955, 1960 et 1970. Deux autres cohortes (1954 et 1969) ont également été invitées à la fin de l'étude		NO ₂ , PM _{2.5} et PM ₁₀ : les concentrations ont été mesurées en utilisant le système d'information de la qualité de l'air (AirQUIS) en plus de mesures quotidiennes des polluants. -Durée d'exposition: 1 jour	La pression artérielle	-Education -Consommation d'alcool -Jour de la semaine -Temps (l'heure) de la semaine -L'année -Médicaments antihypertenseurs -Température du jour d'examen clinique.
Imaizumi, 2015, Japon (Zone rurale des îles Munakata Oshima)	Transversale	N=40. Les sujets habitent dans une zone rurale d'îles Munakata Ohshima et ils ont accepté de se soumettre à une surveillance PA à domicile. Ils sont hypertendus.	Les sujets sont hypertendus	PM _{2.5} : mesuré par une station fixe de surveillance de la qualité de l'air dans la ville. -Durée d'exposition:1-2 jour -La moyenne de PM _{2.5} du jour : 18,1µg/m ³	la pression artérielle et le rythme cardiaque.	-Age -Sexe -IMC

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Byrd, 2015, USA (Emplacement urbain à Dearborn, Michigan)	exposition humaine contrôlé	N=29 personnes. <u>Critères d'inclusion</u> : les sujets doivent être âgés de 18 à 50ans en bonne santé adultes non-fumeurs (vivant dans des domiciles non-fumeurs dans un rayon de 100 milles de l'emplacement du site d'exposition) sans histoire de maladies cardiovasculaires ou ses facteurs de risques.		-PM _{2,5-10} (Particules grossières) : mesurés par le système d'impact virtuel -Durée d'exposition: 2 heures -La moyenne de : - PM_{2,5-10} = 164,2µg/m³ - Air filtré= 15,5 µg/m³	pression artérielle	Non disponible

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Wu, 2015, Chine (Beijing)	Panel	N= 39 personnes <u>Critères d'inclusion:</u> sujets hommes, non-fumeurs, en bonne santé, étudiants et ont été étudié dans 2 zones urbaines différentes (2 ans/zone).		PM_{2,5}, NO₂, PM₁₀ et CO : concentrations mesurées (ou données collectées) en utilisant des stations de surveillance d'air les plus proches T°C et l'humidité ont été mesurés aussi. -Durée d'exposition: 0- 4 jours. -La médiane de : • PM₁₀= 112µg/m³ • PM_{2,5}= 57,3 µg/m³ • Carbone organique= 10,1 µg/m³ • Carbone élémentaire = 1,9 µg/m³ • NO₂= 61,58µg/m³ • CO= 1650µg/m³ -Humidité= 46,2 %	Pression artérielle	-Age - IMC -Période de l'étude -Jour de la semaine - Heure de la mesure -Humidité relative -PM_{2,5} -Tendance temporelle

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Stankovic,2015, Serbia (Nis)	Transversale	N=1136 personnes <u>Critères d'inclusion:</u> 18-70ans, même ethnie serbe, habitent à moins de 10km de la station de surveillance et habitent sur la même adresse résidentielle pour plus que 5 ans.	-La prévalence de la zone résidentielle: 127 cas (22,1%) -La prévalence de la zone suburbaine : 54 cas (9,6%)	-SO ₂ et la fumée noire : concentrations mesurées par stations de surveillance dans les 2 zones; résidentielle et suburbaine. -Durée d'exposition:10 ans -Dans la zone résidentielle, la moyenne de - fumée noir = 42,44 µg/m³ - SO₂= 13,88 µg/m³ -Dans la zone de banlieue, la moyenne de : - fumée noir= 12,64 µg/m³ - SO₂= 5,34 µg/m³	-Pression artérielle -D'autres facteurs mesurés: l'IMC, le tour de taille et le rythme cardiaque.	-Age -Emploi -Activité physique -Consommation d'alcool - IMC

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Coogan, 2015, USA (56 zones métropolitaines)	cohorte prospective. Les données sont extraites d'un questionnaire (1995) avec 8 cycles de suivi ultérieurs (1997-2011)	N=43 003 femmes pour le diabète N= 330771 femmes pour l'hypertension 21-69 ans.	-Incidence de diabètes: 4387 cas (10,2%) -Incidence de l'hypertension: 9570 cas (22,25%)	-PM _{2,5} : le monitoring a été fait en utilisant le Land Use Regression (LUR) -Durée d'exposition: 9 ans	Hypertension et diabète	-IMC -Statut socio-économique du voisinage -Nombre d'années d'éducation -Nombre d'heures/semaine faisant un exercice vigoureux -Régimes alimentaires -Age -Cycle du questionnaire -Région métropolitaine
Brook, 2009, USA	Cas croisée randomisée en double aveugle	Ann Arbor: N=50 et Toronto: N=31 sujets. <u>Critères d'inclusion:</u> - 18-50 ans - non-fumeurs -sans maladies cardiovasculaire ou ses facteurs du risque -pas de prise de médicaments.		O ₃ et PM _{2,5} : mesurés dans deux locations; Anne labor et Toronto, par le système d'impact virtuel harvard. -Durée d'exposition: 2 h sur 3 occasions différentes pendant 2-4 semaines appart. Concentrations: - PM_{2,5}: 150µg/m³ - O₃: 240 µg/m³	-Pression artérielle -Diamètre de l'artère brachial -Dilatation à l'écoulement -Compliance artérielle -Dilatation à médiation par la nitroglycérine	Non disponible

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Kingsley, 2015, USA	Cohorte	N=38 360	Incidence: 4,5 per 100 personne (4,5%)	-NO _x et NO ₂ : ArcGIS pour mesurer la distance (Modélisation) -Durée d'exposition: 7,9 ans	Pression artérielle	-Age -Origine ethnique -Statut de tabagisme -Consommation d'alcool -Education -Revenu -Statut d'emploi -Assurance -Niveau de cholestérol élevé -Traitement hormonal substitutif essai -Z-somme de statut socioéconomique de voisinage -Région de l'Initiatives de santé des femmes (WHI) -IMC -Densité de la population -Diabète type 2 -Présence de pré-HTA.

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Lin, 2017, Chine	Transversale	N= 12665 sujets âgés 50 ans ou plus	Taux de prévalence de l'hypertension : 7777 cas (61,4%)	-PM _{2,5} : concentrations mesurées en utilisant une méthode basée sur la satellite, développé par van Donkelaar et al. -Durée d'exposition: 3 ans -Concentration de PM _{2,5} : 33,7 µg/m ³	Hypertension	-Age -Sexe -IMC -Consommation de fruits et légumes -Tabagisme -Consommation d'alcool -Activité physique -Statut marital -Urbanité (facteurs démographiques, socioéconomiques et style de vie) -Revenu -Niveau d'éducation -Type de fuel à domicile -Instruments de ventilation

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Hu, 2017, USA (Floride)	Cohorte rétrospective	N=655529 femmes résident en Floride et ont la conception entre 1 janvier 2005 et 31 décembre 2007	Incidence: 31362 cas (4,8%)	O₃: concentrations ont été mesurés par la méthode HBM(hierarchical Bayesian space-time statistical model) 2001-2008. Cette méthode combine le système de surveillance de la qualité de l'air avec les données concernant la météo, émissions etc. -Durée d'exposition: 1 à 2 trimestres -Concentration de l'O₃ en : • 1er trimestre: 77,3 µg/m³ ; • 2eme trimestre: 77,18 µg/m³; • 1^{ère} et 2^{ème} ensemble: 77,26 µg/m³	-Hypertension gestationnel -Pré éclampsie -Eclampsie,	-Age maternelle, -Origine ethnique -Education -Statut marital -Tabagisme pendant la grossesse -IMC avant la grossesse -Saison de conception -Année de conception

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Chiarelli, 2011, Brésil (Sao André)	Transversale	N=19 sujets <u>critères de l'inclusion :</u> homme, 30 - 60 ans ou plus, travail à l'extérieure pour plus que 3 ans, indemne (n'a pas l'hypertension, diabète, dyslipidémie, néphropathie ou maladie cardiaque), non-fumeur, consomme l'alcool par moins que 3 verres de bières/jour, n'utilise pas les drogues illégal ou les médicaments, IMC ≤30, impulsion radical rythmique et travail à 1500 m de l'agence Environnemental de Sao Paolo	Prévalence	PM ₁₀ et O ₃ : les concentrations des polluants atmosphériques ont été obtenues en utilisant des stations de mesures. Concentration de PM ₁₀ a été mesurée à une heure spécifique (à 10h le matin) puis la pression artérielle a été mesurée chaque 15 minutes. -Durée d'exposition: 1 jour (niveaux horaires; lags de 0-5h) -Concentration moyenne de : - PM₁₀=41,86 µg/m³ - O₃= 31,81 µg/m³	Pression artérielle	-Température minimale -Moyenne de l'humidité -Périodes de travail -Temps du jour (matin, après-midi ou soir)

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Vinikoor-Imler, 2012, USA (Caroline du Nord)	Cohorte rétrospective	N= 222775 <u>critères d'inclusion:</u> l'adresse résidentiel de la mère est à 20km du moniteur de particules, données de particules suffisantes, une femme non-hispanique blanche, non hispanique noire ou hispanique, naissance singleton, pas des anomalies congénitales, ≤ naissances précédentes, le poids de naissance ≥400g, l'âge gestationnel: 24 - 42 semaines, pas de données manquantes des variables clés et pas d'hypertension chronique	Incidence de l'hypertension gestationnel: 12085 cas (5,4%)	PM ₁₀ et PM _{2,5} : évaluation quotidienne chaque 1,3 et 6 jours en utilisant des moniteurs actifs de PM10 et PM2,5 (les données ont été téléchargées du système de la qualité de l'air de l'agence américaine de protection de l'environnement 1999-2003) -Durée d'exposition: 9 mois (pendant la période gestationnelle) -Concentration: - PM₁₀ (moyenne chez les femmes enceintes hypertendues) = 22,4µg/m³ - PM_{2,5} (moyenne chez les hypertendus)= 14,7µg/m³	Hypertension gestationnel	Non disponible

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Brook, 2015, Canada (Edmonton et Calgary)	Cas croisé	N=6532		O₃, NO₂, PM_{2,5}, SO₂ : les données ont été obtenu d'Environnement Canada en prennent en compte les personnes habitent à 35km d'une station de mesure -Durée d'exposition: 0-8jours. -Concentration: • NO₂: 19,928 µg/m³ • O₃: 26,84 µg/m³ • PM_{2,5}: 5,37 µg/m³ • SO₂: 0- 204,36 µg/m³ . -Concentrations de l'O₃ pendant la saison chaude: 53,2 µg/m³ et la saison froide: 33,2 µg/m³. -Concentrations de l'NO₂ saison chaude: 17,86 µg/m³ et froide: 37,412 µg/m³.	Hypertension	

Annexe 6 : Aspects méthodologiques des études sur la pollution atmosphérique et l'hypertension (suite)

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Population d'étude	Incidence/prévalence	Evaluation d'exposition	Facteur de risque de MCV	Facteurs d'ajustement
Hoffmann, 2011, USA (Boston)	Panel	70 personnes diabétiques (type 2), 40- 85 ans qui ont habité à moins de 25 km du site central de surveillance de l'air à Boston		-PM_{2,5} , SO₄,O₃, carbone noir (BC), carbone organique et concentration du nombre de particules : Les mesures ont été effectuées par une station de surveillance située sur un toit à environ 500 m du site d'examen. -Durée d'exposition : 4 jours pour la température et 5 jours pour les PM_{2,5} et l'O₃ -La moyenne de : • PM_{2,5}= 8,6 µg/m³ • SO₄ = 2,2 µg/m³ • Carbone noir = 0,06 µg/m³ • Carbone organique = 3,5µg/m³ • Concentration du nombre de particules (1000/cm³)= 14,5µg/m³ • O₃=53,55µg/m³	Pression artérielle	-Saison -Age -Sexe -IMC -Nombre d'années du diabète -Les particules sont également ajustées en fonction de <u>l'ozone</u> (moyenne sur 5 jours) et de <u>la température</u> (moyenne sur 4 jours) -Effets de l'ozone et de la température sont également ajustés <u>l'un pour l'autre et pour PM_{2,5}</u> (moyenne sur 5 jours).

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Coogan, 2012, USA (Los Angeles)	IRR (95% CI) pour l'HTA : - IQR de NO_x : 1,14 [IC95%: 1,03-1,25] - Augmentation de 10 unités PM_{2,5} : 1,48 [IC95%: 0,95-2,31] IRR (95% CI) pour le diabète type2 : - NO_x : 1,25 [IC95%: 1,07-1,46] - PM_{2,5} : 1,63 [IC95%: 0,78-3,44] 531 cas d'incidence d'HTA et 183 cas d'incidence de diabète Note :les résultats au-dessus sont quand les polluants sont modélisés séparément. Par contre, quand les deux polluants étaient inclus dans le modèle les IRRs pour PM_{2,5} ont été atténué et les IRRs étaient inchangés pour les deux maladies. On peut dire que l'exposition aux polluants atmosphériques surtout ceux liés au trafic peut augmenter le risque de diabète type 2 et peut être l'HTA.	• Inflammation systématique ; • Stress oxydants • Déséquilibres du système nerveux auto-immun ce qui développe une vasoconstriction	• Il n'a pas été possible d'identifier les cas non diagnostiqués d'HTA et de diabète dans la cohorte ; • L'exposition aux polluants était évaluée pour juste 1 an (2000 pour PM_{2,5} et 2006 pour NO_x) et attribué pour toutes les années ; • Le domicile était le seul lieu d'exposition pris en compte

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Dong, 2013, Chine (Shenyang, Anshan et Jinzhou)	Prévalence HTA = 34,84% pour tous les participants. Hommes : (associations significatives): HTA: ↑ 19 µg / m³ de PM₁₀ (IQR) ==> ↑ OR : 1,12 [1,08-1,16] ↑ 20 µg / m³ de SO₂ (IQR) ==> ↑ OR : 1,11 [1,04-1,18] ↑ 22 µg / m³ dans O₃ (IQR) ==> ↑ OR : 1,13 [1,06-1,20] PAS, PAD et PA moyenne: PM₁₀ (↑ 19 µg / m³ IQR): ↑ PAS: 0,87 mm Hg [0,48-1,27] ↑ PAD: 0,32 mm Hg [0,08-0,56*] SO₂ (↑ 20 µg / m³ IQR): ↑ PAS: 0,80 mm Hg [0,46-1,14] ↑ PAD: 0,31 mm Hg [0,10-0,51] O₃ (↑ 22 µg / m³ IQR): ↑ PAS: 0,73 mm Hg [0,35-1,11] ↑ PAD: 0,37 mm Hg [0,14-0,61] - Femmes (Non significatives). Peut-être le sexe a un effet modifié. - Pas d'association entre NO₂ et la prévalence de l'HTA ni chez les hommes ni les femmes. - PM₁₀, SO₂ et O₃ ont été significativement fortement corrélés entre eux ce qui peut conduire aux mêmes impacts sur les résultats, par contre la corrélation entre NO₂ et eux a été faible. - Les concentrations de l'O₃ sont fortement corrélées avec la température.	• Stress oxydant • Les réponses pro-inflammatoires systémiques ; • Activation des réflexes pulmonaires.	• Les résultats ne peuvent pas établir une relation de cause-effet entre la pollution atmosphérique à long terme, pression artérielle et l'HTA en raison de la nature d'une étude transversale ; • Une éventuelle classification erronée des facteurs de risque comportementaux (tabagisme, consommation d'alcool et exercice) pourrait exister en raison de la nature des questions de l'enquête (oui ou non) ; • Manque d'information de données par rapport à l'exposition des polluants à cause de trafic. Cette approche peut conduire à une incertitude significative quant à l'exposition à long terme. Des informations spatiales et temporelles détaillées sont nécessaires pour développer une meilleure exposition à long terme ; • Il n'y avait pas un ajustement pour la bruit. Pourtant, l'exposition à PM_{2,5} et NO_x va fréquemment avec la bruit (surtout la bruit de trafic) donc ils n'ont pas pu établir une association causal.

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Foraster, 2014, Espagne (Girona)	$\hat{10}\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{NO}_2 \Rightarrow \hat{1},34$ mmHg [0,14-2,55] de la PAS dans les participants non traité après avoir ajusté pour la bruit de trafic. moins précis dans les traités : $\beta = 1,19$, [1,37-3,75]. Cette association était la même dans toute la population même après avoir ajusté pour l'utilisation de médicaments mais c'était moins faible quand d'autres méthodes ont été utilisés pour prendre en compte l'usage de médicaments. Par exemple: Participants traités: 10mmHg a été ajouté à la PAS $\Rightarrow \beta = 0,78$ [IC95%: -0,43 – 2] NO_2 n'était pas associé à l'HTA. l'association de NO_2 avec la PAS et PAD était plus forte chez les exposées à la densité élevée du trafic et au niveau de la bruit du trafic $\geq 55\text{dB}$.	• Déséquilibre du système nerveux autonome; • Stress oxydant; • Inflammation systémique; • Dysfonctionnement endothéliale.	• Le choix de l'étude transversale a limité le fait que l'étude soit confirmée dans l'analyse longitudinale avec les mesures répétées de la PA et l'incidence de l'HTA. De plus, la sélection de la dernière mesure de la PA peut créer une classification erronée résiduelle car il vaut mieux répéter les mesures de la PA. • Le manque d'information par rapport à l'essence qui contient le plomb qui a été utilisé en Espagne avant 2000; • Concernant les erreurs de classification de l'exposition : ce qui a été évalué est l'exposition individuelle résidentielle à l'extérieur mais pas l'exposition personnelle. Ils n'ont pas pu conclure si le modèle temps-activité peut affecter les résultats.

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Pedersen, 2014, USA, Europe, Iran, Japon et Australie.	PM_{2,5}: $\hat{1} 5\mu\text{g}/\text{m}^3 \Rightarrow \text{OR} : 1,57 \text{ (IC95\%: 1,26-1,96) }^{**}$ NO₂: $\hat{1} 10\mu\text{g}/\text{m}^3 \Rightarrow \text{OR} : 1,2 \text{ (IC95\%: 1- 1,44) }^*$ PM₁₀: $\hat{1} 10\mu\text{g}/\text{m}^3 \Rightarrow \text{OR} : 1,13 \text{ (IC95\%: 1,02-1,26) }^{**}$ cette méta-analyse a déclaré le risque accru de troubles hypertensifs pendant la grossesse pour tous les polluants sauf le CO.	• Stress oxydant maternel • Inflammation • Peroxydation lipidique • Changements dans le système sanguin • Endommager le flux sanguin endothélial vasculaire diminuant ainsi le flux sanguin placentaire • Interrompre l'oxygénation trans placentaire et provoquer un stress oxydatif placentaire • Inflammation et déséquilibre entre les facteurs angio-géniques de croissance placentaire et les protéines antiangiogéniques. • $\hat{1}$ les marqueurs du dysfonctionnement endothélial (ICAM-1, VCAM-1) $\Rightarrow \hat{1}$ pré éclampsie Libération de cytokines (IL-6 inclus) qui sont associé avec la pathogenèse de la pré- éclampsie.	• Le fait qu'il n'existe pas beaucoup d'études sur la pollution atmosphérique et l'HTA pendant la grossesse ; • L'inclusion des études concernant l'exposition pendant le 1er trimestre aurait pu introduire une erreur (La variance des estimations d'effet peut être influencée par la variabilité de l'exposition à l'intérêt, qui est plus faible au cours d'un seul trimestre comparativement à l'exposition totale à la grossesse) ; • Plusieurs études combinent l'HTA gestationnelle avec la prééclampsie et l'auteur n'a pas inclus ces études dans son méta-analyse de l'HTA induite par la grossesse comme un résultat distinct. • Le fait que pas toutes les femmes prennent les soins prénatals pourrait avoir entraîné une sous-déclaration des cas bénins.

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Chuang, 2010, Taiwan	Augmentation de la pression artérielle pour une augmentation de IQR en moyenne de 1, 3, 5 jours PM₁₀ et O₃ comme estimé en utilisant la modélisation additive linéaire. PM₁₀ : $\hat{\Delta}$ IQR (moyenne de 1 jour) $\Rightarrow \hat{\Delta}$ 0,47 mmHg (-0,09 - 1,02) dans la PAS. $\hat{\Delta}$ PM₁₀ $\Rightarrow \uparrow$ TG et $\downarrow$ HDL O₃ : $\hat{\Delta}$ IQR (3 jours moyenne) $\Rightarrow \hat{\Delta}$ 0,37mmHg (0,04-0,69) dans la PAD. $\uparrow$ O₃ moyen de 1, 3 et 5 jours par IQR $\Rightarrow \uparrow$ l'HbA1c de 0,05% à 0,07%. $\uparrow$ O₃ moyen par jour de 5 jours $\Rightarrow \uparrow$ glucose à jeun de 0,77 mg / dl (IC95%: -0,05 à 1,59). T° : $\uparrow$ température quotidienne $\Rightarrow \uparrow$ PAS et $\uparrow$ PAD. <u>Aucune association significative de la pression artérielle et des marqueurs de la biochimie du sang n'a été observée avec NO₂, SO₂ et CO.</u>	• Activation du système nerveux sympathique ; • Interaction directe avec les tissus cibles par la circulation systémique ; • Stress oxydant ; • Inflammation pulmonaire Les deux derniers $\Rightarrow$ altérer la biodisponibilité de l'oxyde nitrique dans le système vasculaire et augmenter les facteurs vasoconstricteurs.	• Utilisation des données environnementales générales afin de représenter l'exposition des participants au lieu d'utiliser des données surveillances personnelles. Donc la classification erronée de l'exposition peut-être la raison de n'a pas avoir eu d'association avec NO₂ et SO₂ qui représentaient le trafic et les sources stationnaires ; • Possibilité de facteurs de confusion non mesurés ne pouvait pas être écartée en raison de divers facteurs de stress physiques et psychologiques.

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Szyszkowicz, 2011, Canada	Lags 0-9 jours Lag 3 : NO₂(IQR : 12,8ppb ==> OR : 1,06 [1,00-1,12] SO₂(IQR : 2,3ppb==> OR:1,04[1,00-1,08] PM₁₀ (IQR : 15,0µg/m³==> OR : 1,06 [1,01-1,11] Lag 6 : PM₁₀(IQR : 15,0µg/m³==> OR : 1,06 [1,01-1,11] PM_{2,5}(IQR : 6,2µg/m³==> OR : 1,07 [1,01-1,11] Aucun des autres gaz étudiés n'a montré de relations cohérentes avec les visites aux urgences. La principale conclusion est que l'augmentation significative du risque de visites d'ED pour l'HTA a été associée à des niveaux plus élevés de PM₁₀, PM_{2,5}, NO₂ et SO₂ ambiants quelques jours plus tôt. D'autres co-polluants gazeux n'ont pas montré de relations significatives. Ces observations suggèrent que les expositions à court terme à des augmentations de ces polluants communs, même à des concentrations ambiantes relativement basses fréquemment rencontrées dans les villes canadiennes, sont capables de provoquer des réactions pro hypertensives «cliniquement significatives».	• Des modifications défavorables de la fonction ou du tonus vasculaire ; • Altérations thrombotiques et pro coagulants ; • Inflammation systémique ; • Déséquilibre de l'équilibre systémique autonome favorisant l'activité du système nerveux sympathique. Les expositions aux PM peuvent déclencher une élévation aiguë de la pression artérielle après quelques minutes d'inhalation de particules. Cela se produit probablement par l'intermédiaire de voies autonomes favorisant l'activité accrue du système nerveux sympathique. En outre, le PM peut provoquer un déséquilibre dans l'activité homéostatique des molécules vasoactives dans le système vasculaire pendant une plus longue période de plusieurs jours.	• Manque des données par rapport à la situation socioéconomique, l'utilisation de médicaments, l'origine ethnique et les comorbidités (qui ont des effets modificateurs) ; • Le type cas croisé (CC) n'a pu pas entièrement tenir compte de certains facteurs de confusion qui varient en fonction du temps (par exemple, des niveaux de trafic plus élevés) qui peuvent co-varier avec certains polluants ; • Les moniteurs fixes ne reflèteront pas entièrement la variation de l'exposition chez les individus ou dans les grandes régions géographiques.

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Michikawa, 2015, Japon (les districts d'okinawa et Kyushu)	NO₂ et SO₂==> modérément corrélé (corrélation de Pearson= 0,42) NO₂ et PM ==> r= 0,51 <u>Modèle 1:</u> l'HTA et l'ozone (p value=0,01) HTA et PM (les particules en suspension) (p value= 0,03). <u>Modèle 2 :</u> ces liens ont devenu moins significatifs (p value =0,04 pour l'ozone et les particules). En conclusion, l'ozone peut être un facteur de risque pour l'HTA pendant la grossesse. - en choisissant une fenêtre d'exposition spécifique (8-12 semaines), le risque d'avoir un HTA augmente significativement. - exposition élevée à l'ozone (O3) a été associé avec l'augmentation du risque d'HTA pendant la grossesse (OR= 1,20).	• Inflammation systémique • Stress oxydant.	le fait de faire l'estimation des concentration des polluants atmosphériques en dépendant de l'adresse de l'hôpital où était l'accouchement à cause de la manque d'information par rapport à l'adresse du domicile de la femme enceinte. Il n'était pas possible de savoir la distance entre l'hôpital et le domicile donc l'erreur de classification de l'exposition pourrait être arrivée.

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Chen, 2015, Taiwan (Taipei)	PM₁₀ : $\uparrow 10\text{-}\mu\text{g}/\text{m}^3 \Rightarrow \uparrow \text{PAD (0,73mmHg) IC95\%(0,44-1,03)}$ PM_{2,5-10} : $\uparrow 5\text{-}\mu\text{g}/\text{m}^3 \Rightarrow \uparrow \text{PAD(0,46mmHg) IC95\%(0,30-0,63)}$ PM_{2,5} absorbance : $\uparrow 10^{-5}/\text{m} \Rightarrow \uparrow \text{PAD (0,62mmHg) IC95 \% (0,24-0,99)}$ NO_x : $\uparrow 20\mu\text{g}/\text{m}^3 \Rightarrow \uparrow \text{PAD (0,34) IC95 \% (0,19-0,50)}$ NO₂ : $\uparrow 10\mu\text{g}/\text{m}^3 \Rightarrow \uparrow \text{PAD (0,65) IC95 \% (0,44- 0,85)}$ PM_{2,5} n'était pas associé avec la PAD et aucun polluant était associé avec la PAS. Les associations entre le PAD et le PM₁₀ et PM_{2,5} absorbance étaient plus fortes chez les participants: 1) qui ont HTA 2) diabète 3) ou un IMC $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ que chez les gens qui n'ont pas ces conditions. - Une exposition à la pollution atmosphérique pour 1 an n'a pas associé avec l'HTA - il y a une augmentation linéaire de PAS après 30 mais la PAD diminue après 50-60 ans	non disponible	Le non control ou mesure des facteurs suivants : • Le statut socioéconomique de l'individu n'était pas contrôlé (normalement l'éducation, la revenu et l'occupation sont considéré pour le statut socioéconomique mais c'était juste l'éducation dans cette étude à cause de la manque d'informations). • Le bruit de trafic • L'activité-temps du résident • La distance verticale de la résidence De plus, le fait que cette étude était par rapport aux personnes ≥ 65ans et concernant un seul site géographique, des investigations supplémentaires sont nécessaire pour confirmer si les résultats peuvent être extrapolés pour les jeunes et les personnes dans d'autres lieux géographiques.

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Dong, 2015, Chine (7 villes: Shenyang, Dalian, Anshan, Fushun, Benxi, Liaoyang, Dandong)	Des interactions cohérentes entre l'exposition et l'obésité sur la tension artérielle et l'HTA. L'association entre l'exposition et l'HTA était constamment plus élevée chez les enfants en surpoids / obèses que chez les enfants de poids normal : O_3 : $46,3 \mu g / m^3 \Rightarrow$ l'OR : 1,16 [1,12-1,20] PM_{10} : $30,6 \mu g / m^3 \Rightarrow$ OR : 2,91 [2,32-3,64] En général, l'obésité amplifie l'association de l'exposition à long terme à la pollution atmosphérique avec la pression artérielle et l'HTA chez les enfants chinois.	• Inflammation systémique ; • Rétrécissement de l'artère ; • réactivité artérielle ; • Lésions athéroscléroses.	• Incapacité de construire la relation cause-effet entre l'exposition à la pollution atmosphérique au long terme et la pression artérielle et l'HTA à cause de le choix de l'étude (transversale) ; • Classification erroné des facteurs de risques comportemental (fumer passif et l'activité physique) à cause de la nature délimité des réponses (oui/non) dans le questionnaire ; • Manque des informations spatiales et temporelles détaillées $\Rightarrow$ compliqué de développer une évaluation à l'exposition à long terme ; • Confusion du bruit n'a pas été évaluée dans cette étude en raison du manque de données connexes.

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Babisch, 2014, Allemagne (Augsbourg et Grand Augsburg)	Les deux échantillons différaient statistiquement significativement en ce qui concerne les habitudes tabagiques, l'IMC, la durée de résidence et les indices sociaux. le Grand Augsburg ==> HTA et l'PAS plus fréquentes Augsberg ==> ↑bruits et ↑PM_{2,5} (et ces deux variables peu corrélé r = 0,28 dans les deux sous-échantillons). prévalence l'HTA ==> chez les hommes (43,8%) et chez les femmes (30,9%) - La proportion de sujets non conscients de leur HTA artérielle était également plus élevée chez les hommes (16,2%) que chez les femmes (6,9%). - La plupart des covariants étaient significativement associés à la prévalence de l'HTA. Dans l'échantillon combiné (Ville d'Augsbourg + Grand Augsburg): bruit + HTA ==> OR ajusté (y compris PM_{2,5}) 1,01 [0,90-1,12] PM_{2,5}+ HTA==> OR ajusté(y compris la bruit) 1,08 [0,99-1,17]. Le terme d'interaction pour le bruit et la région était significativement borderline (p = 0,083), le terme interaction pour PM_{2,5} et la région n'était pas significatif (p = 0,412). <u>le Grand Augsburg</u>: association entre la bruit et l'HTA et PM_{2,5} pas significative. <u>Augsburg</u> : association significative ↑1 µg / m³ PM_{2,5}==> OR HTA : 1.15, [1.02-1.30]. Après un ajustement supplémentaire pour le bruit, l'association a diminué légèrement (OR : 1,11 [IC95% : 0,98-1,27]) et n'était	Non disponible	La direction de l'association n'était pas claire. Un degré d'erreur de classification de l'exposition. De plus, juste les routes majeures étaient considérées par contre les petites rues à côté de l'habitation n'ont pas été prise en compte.

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
	plus significative. L'association entre la bruit et le PAS était plus forte chez les gens qui habitaient ≤ 10 ans dans leurs résidences que chez les gens qui habitaient > 10 ans là-bas.		

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Chen, 2013, Canada (Ontario)	-entre 1996 et 2010, 8649 cas incident de l'HTA et 2296 décès ont été identifiés -↑10 µg / m³ PM_{2,5} ambiante ==> HR HTA (ajusté) était 1,13 [IC95% :1,05- 1,22] - L'association était robuste à diverses analyses de sensibilité et semblait être plus forte pour les personnes atteintes de diabètes. - Les résidents vivant dans les communautés voisines sont probablement plus semblables que ceux qui vivent plus loin, mais il y a peu de preuves que cette étude serait sensiblement affectée par le regroupement spatial potentiel.	• Stress oxydant • Inflammation systémique	• Les cas non diagnostiqué d'HTA n'ont pas été identifié. • Le modèle spatial de pm2.5 a été dérivé pour la période de 2001 à 2006 seulement. • En raison de la résolution spatiale de la surface d'exposition PM2.5 est de 10x10 km, l'étude n'a pas été en mesure d'examiner les effets à des échelles spatiales plus fines. • L'information concernant l'activité quotidienne n'était pas disponible. • Le bruit de la communauté, en particulier de sources de trafic, a été impliqué comme un facteur de risque pour l'HTA. • L'information sur les antécédents familiaux d'HTA ainsi que les comportements alimentaires tels que l'apport en sodium était indisponible. • Des informations sur les variables de confusion potentielles ont été obtenues à la ligne de base seulement.

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Hoffmann, 2011, USA (Boston)	↑ IQR $PM_{2,5}$ (3,54$\mu g/m^3$) (1-5 jours avant la mesure de la PA) ⇒ ↑ 1,4 mmHg PAS [0,0- 2,9 mmHg] ↑ IQR BC (0, 25$\mu g/m^3$)(1-5 jours avant la mesure de la PA) ⇒ ↑ 2,2 mmHg PAS [0,4- 4 mmHg] ↑IQR O_3(13,3 ppb)(3-5 jours avant la mesure de la PA) ⇒ ↓ 5,2 mmHg PAS [-8,6 - -1,8mmHg] ↑T°(3-5 jours avant la mesure de PA) ⇒ ↓PA Diminution de la pression artérielle après une exposition élevée à l'ozone et à haute température étaient considérablement plus fortes chez les patients ayant une BP de base plus faible. - SO_4 et $PM_{2,5}$ ont été bien positivement corrélé ($r= 0,75$) - PNC et T° ont été bien négativement corrélé ($r= -0,77$) L'effet de diminution de la pression artérielle de la température a été atténué lors du réglage simultané de l'ozone.	• L'activation i des réflexes pulmonaires; • Le déséquilibre dans la fonction autonome; • L'activation du système rénine-angiotensine; • Une augmentation de l'endothéline ==> entraînant une augmentation du tonus vasomoteur. • Un effet prolongé jusqu'à 5 jours est plus susceptible d'être médié par des mécanismes à action plus lente tels que l'induction de l'inflammation systémique	• Mesures de site central ne reflète pas le niveau absolu de l'exposition personnel ; • Temporelle de l'exposition (influencée par la météorologie à l'échelle régionale) avant chacune des cinq visites cliniques ; • Différence d'exposition différentielle (lorsque les participants passent leur temps à l'intérieur) ; • Petite taille de population ; • Corrélation négative élevée entre la température et la PNC limite le pouvoir d'examiner l'effet simultané de ces deux expositions environnementales

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Wong, 2014, Chine	44 104 décès sont arrivés jusqu'au 31 décembre 2010 (22 420 décès ont été des hommes et le moyen d'âge était 77,8 ans). pour toutes les causes de mortalité, des associations positives significatives ont été observées pour NO2 et PM10 au log de 0-3 jours pour une augmentation de concentration par 10 µg / m3 (Risque attribuable (risque excès) = (0,01187 - 0,02501). - Risque attribuable pour O3 (lag 1) = 0,01654 - Risque attribuable pour O3 (lag 2) = 0,01207 ces résultats étaient significatifs parmi ceux ≥ 65 ans et juste dans les saisons froides. La température et l'humidité ont été négativement associées avec la plus élevée.	<u>ozone et système respiratoire</u> ==> induit une lésion épithéliale avec une réponse inflammatoire aiguë concomitante dans les voies aériennes supérieure et inférieure. <u>PM10 et système respiratoire</u>==> agit comme un immunosuppresseur compromettant le mécanisme normal de défense antimicrobienne pulmonaire. <u>Pollution atmosphérique et MCV</u> ==> activation des réflexes neuraux pulmonaires par interaction de la matière particulaire avec les récepteurs pulmonaires altérant ainsi le tonus autonome.	• La concentration de polluants atmosphériques= le moyen quotidien de concentration de polluants. Donc c'est contraire de l'idée de l'exposition (il faut la présence de gens). La mobilité de la population et les effets de la climatisation dans la résidence sont des sources qui ont rendu l'exposition de l'individu difficile à mesurer ; • Le manque de données de comorbidité des participants ==> effets "modifiés" n'ont pas pu être évalués.

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Fuks, 2014, EUROPE (9pays: Finlande, Danemark, Norvège, Suède, Pays-Bas, UK, Allemagne, Espagne, Suisse)	<u>Participants nonmédicamenteux À moins de 100m de la résidence:</u> le charge de trafic (per 4 000 000 véhicules x m/jour) => ↑PAS par 0,35mmHg [0,02 -0,86] ↑PAD par 0,22mmHg [0,04 -0,40] ==> association positive faible. <u>- PM_{2,5} et PAS:</u> traité: ↑PM_{2,5} par 5-μg/m³ ==> ↑PAS par 0,98mmHg. non traité: ↑PM_{2,5} par 5-μg/m³ ==> ↑PAS par 0,20mmHg. P-interaction (entre le PM_{2,5} et l'utilisation des antihypertenseurs) = 0,25. <u>- PM_{2,5} et PAD:</u> traité: ↑PM_{2,5} par 5-μg/m³ ==> ↑PAS par 0,59mmHg. non traité: ↑PM_{2,5} par 5-μg/m³ ==> ↑PAS par 0,14mmHg. P-interaction (entre le PM_{2,5} et l'utilisation des antihypertenseurs) = 0,26. <u>- NOX:</u> association pas significative -OR pour l'HTA fréquent = 1,05 [0,99 -1,11] per 4 000 000 véhicules x m/jour. - les polluants atmosphériques modélisés et la PA n'ont pas été clairement associés. -le charge du trafic a une association positive avec la PAD et PAS. -pas d'association par rapport à l'intensité du trafic a été remarquée. -chez les traités==> association positive entre la PA et PM.	• Inflammation locale et systémique et stress oxydant. • Déséquilibre autonome. • Dysfonctionnement endothéliale.	les antihypertenseurs sont utilisés pour d'autres indications appart de l'HTA. Ex. Beta bloquants sont utiliser pour les arythmies cardiaque.

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Madsen, 2006, Norvège(Oslo)	↓T° ==> ↑PA (en l'hiver, la pression artérielle est plus élevée chez les hommes et les femmes) mais la relation est disparue quand on a ajusté pour la température. L'effet de la température était plus fort chez les femmes que chez les hommes. Une réduction de 10 ° C de la température extérieure, le jour où la pression artérielle a été mesurée était liée à : (chez les hommes): ↑PAS: 1,5 mmHg , IC95% = [0,6 - 2,3] ↑PAD: 1,3mmHg, IC95% = [0,1- 1,8] (chez les femmes): ↑PAS: 2,4 mmHg , IC95% = [1,6 - 3,2] ↑PAD: 1,8mmHg, IC95% = [1,3- 2,3] Généralement, les hommes ont de PA plus élevée que les femmes sauf dans le groupe le plus âgé (les gens ont nés en 1924- 1925) où les femmes ont la PAS la plus élevée. - la saison a été associée avec la PA chez les femmes et les hommes mais cette association a été disparue quand on a fait l'ajustement. - sur le court terme, pas d'effet de la PA sur l'HTA mais pour le long terme c'est clair	non disponible	• Classification erronée de l'exposition; • Les niveaux de pollution atmosphérique à Oslo étaient plutôt modestes; • Le biais de sélection à cause de l'étude transversale (le fait d'avoir un PA un peu plus élevé chez les fumeurs en comparaison avec les non-fumeurs peut être affecté par cette limitation).

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Imaizumi, 2015, Japon (Zone rurale des îles Munakata Oshima)	la température a été inversement associée avec la PAS, la PAD et le rythme cardiaque. Le PM_{2,5} seulement n'était pas associée avec l'augmentation de PA au domicile. La basse température et la concentration élevée de PM_{2,5} existant ensemble était significativement associée à l'HTA matinale(↑2.3 fois plus probabilité d'avoir un HTA le matin (p-value< 0,001) en comparaison avec le groupe de T° C élevée et PM_{2,5} réduit). ↑ T°C et ↓ PM_{2,5} ==> OR= 1 (référence) ↑ T°C et ↑ PM_{2,5} ==> OR= 1,43 pvalue= 0,018 ↓ T°C ↓ PM_{2,5} ==> OR=2,05 pvalue = <0,001 ↓ T°C ↑ PM_{2,5} ==> OR=2,31 pvalue <0,001	Le mécanisme d'action de la température baisse : • Stimulation de neurones de la médulle ventriculaire rostral presympathétique • Le déclenchement de la dysfonction vasculaire en réduisant l'oxyde nitrique synthase.	• Petite taille de la population • Période d'étude était courte.

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Byrd, 2015, USA (Emplacement urbain à Dearborn, Michigan)	La pression artérielle était plus élevée lorsque les sujets sont exposés à PM_{2,5-10} dans la zone urbaine que dans la zone rurale. PA lorsque le sujet est exposé aux particules PM10 (↑élevée que l'air filtré) : ↑PAS par 1,9mmHg (IC95%= 0,96-2,8 et p-value< 0,001) ↑PAD par 1,9mmHg (IC95%= 1,1-2,7 et p-value< 0,001)	• Activation du système nerveux sympathique • Dysfonctionnement endothélial vasculaire (Réduire la biodisponibilité de l'oxyde nitrique) • Augmentation des taux circulants de médiateurs hémodynamiquement actifs (par exemple les endothélines) et le stress oxydatif et l'inflammation hypothalamique et / ou péri-vasculaire	• Expositions individuelles (fumée secondaire, polluants professionnels) se produisent dans les heures qui précèdent la date à laquelle la participation à l'étude n'a pu être évaluée • Résultats de santé (PA) plus de 2 heures après l'exposition n'ont pas été mesurés • Profil respiratoire des participants n'a pas été évalué • L'étude n'a pas été propulsée pour évaluer les résultats secondaires (fonction endothéliale et variabilité du rythme cardiaque).

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Wu, 2015, Chine (Beijing)	effet synergique entre ↓T°C et ↑polluants atmosphérique ==> ↑PA Il y'avait une interaction significative entre la température et les polluants atmosphériques du trafic (PM_{2,5}, charbon organique, charbon élémentaire et NO₂) sur la pression artérielle (p<0,05 pour tous les tests d'interaction). charbon élémentaire élevé (≥médiane) ==> ↑PAS par 4,9mmHg (IC95%= 2,9-6,8) ↑PAD par 3,7mmHg (IC95% 2,3 -5,1) charbon élémentaire baissé (< médiane) ==> ↑PAS par -1,3mmHg (IC95%= -6,3 -3,6) ↑PAD par 0,7mmHg (IC95% -2,8 -4,2) par 10°C réduction de la température ambiante minimale. Les effets de la pollution atmosphérique sur la PA étaient plus élevés lorsque la T°C est ↓.	Vasoconstriction artérielle à cause de stress oxydant vasculaire et inflammation.	• Manque d'info concernant le régime et la consommation d'eau ; • Choix de l'étude n'est pas faisable pour l'exposition chronique aux polluants atmosphériques et T°C et l'association avec la PA.

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Stankovic, 2015, Serbia (Nis)	l'influence (comme un facteur de risque) sur l'incidence de la PA : - la plus grande ==> la consommation d'alcool (RR= 3,461 [1,72 - 6,93]) - la moindre==> l'âge (RR=1,23 [1,183- 1,92]) - l'exposition à la pollution atmosphérique ==> ↑2,5 fois le risque de développer l'HTA [1,46- 4,49] l'activité physique est un facteur protectif par rapport à l'HTA (Statistiquement significatif). l'exposition à long terme à de faibles niveaux de polluants atmosphériques principaux est significativement associée avec l'augmentation du risque d'HTA.	• Stress oxydant et l'inflammation systémiques ; • Déséquilibre du système nerveux autonome ; • Dysfonctionnement endothélial subséquent.	• Exposition personnelle n'était pas mesurée ; • Erreur de classification possible par rapport à la consommation d'alcool, l'activité physique et le tabagisme passif au domicile à cause du type de réponse au questionnaire (oui ou non) ; • Effet du syndrome du pelage blanc sur la PA n'était pas mesuré.

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Coogan, 2015, USA (56 zones métropolitaines)	Dans les modèles contrôlant l'âge, le cycle du questionnaire et la région métropolitaine; associations positives entre: l'IQR PM_{2,5} (2,9µg/m³) et diabète ==> HR=1,13 [1,04 -1,24] l'IQR PM_{2,5} (2,9µg/m³) et l'HTA==> HR=1,06 [1,00 -1,12] HR multivarié pour le diabète = 0,99 (IC95%= 0,90-1,09) HR multivarié pour le l'HTA = 0,99 (IC95%= 0,93-1,06) HR a été élevée parmi les femmes qui ont un IMC < 25 et dans une moindre mesure chez les femmes moins âgées. Les résultats fournissent peu de soutien pour une association de PM_{2,5} avec un diabète ou une incidence d'hypertension.	• Activation du système nerveux sympathique • Dysfonctionnement endothéliale • Vasoconstriction • Stress oxydant et inflammation • Augmenter le potentiel des troubles métaboliques, y compris la résistance à l'insuline et le diabète manifeste • Provoquant plusieurs perturbations métaboliques (modification de l'expression des adipocytokines, déséquilibre autonome, stéatose hépatique et stress du réticulum endoplasmique) • Rôle dans l'inflammation hypothalamique (étiologie de 2 conditions).	Les PM_{2,5} a été mesuré seulement aux domiciles des femmes donc l'exposition n'était pas mesurée individuellement.

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Brook, 2009, USA	PM_{2,5} + O₃==> ↑PAD et nuisent le fonction vasculaire A Toronto: ↑PAD significativement (2,9 et 3,6 mmHg) seulement pendant les expositions contenant des particules en association avec la concentration de particules et les réductions de la variabilité du rythme cardiaque. La dilatation à médiation par écoulement a diminué significativement (2,0% et 2,9%) seulement 24 heures après les expositions contenant des particules en association avec la concentration de particules et l'augmentation de TNF-α. A Ann Arbor: ↑PAD significativement pendant toutes les expositions (2,5 à 4,0 mm Hg), une réponse non atténuée par les prétraitements. La dilatation à médiation par écoulement est restée inchangée. Les particules, mais pas l'ozone, ont été responsables de ↑PAD pendant l'inhalation de la pollution atmosphérique, le plus plausible en provoquant un déséquilibre autonome aigu. Seules les particules provenant des régions urbaines de Toronto nuisent davantage à la fonction endothéliale, probablement par l'intermédiaire de voies pro-inflammatoires plus lentes.	• Stress oxydant et inflammation ; • Niveaux élevé d'endothéline ou de son activité ; • Déséquilibre du système nerveux autonome	• Aucune réplcation pour les résultats antérieurs de la vasoconstriction de l'artère brachiale ; • Taille de la population n'est pas suffisante ; • Polluants gazeux pas mesuré

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Kingsley, 2015, USA	HR (≤ 50 m) = 1,13 (1- 1,28) HR (> 50-200 m) = 1,03 (0,95- 1,11) HR (>200-400 m) = 1,05 (0,99- 1,11) HR (> 400-1000 m) = 1,05 (1- 1,10) La proximité résidentielle des routes principales, comme marqueur de l'air, du bruit et de la pollution liée au trafic, peut être un facteur de risque d'HTA	non disponible	• Classification erronée à cause d'information inexactes (adresse, erreurs géocodage, erreurs données GIS) • Aucun info par rapport à l'exposition personnelle (quand le participant est hors de domicile) • Le type du trafic n'a pas été considéré • Confusion à cause des facteurs socioéconomiques • Pas généralisable car c'est par rapport aux femmes ménopausées • L'incidence de l'HTA exclue les femmes atteintes d'HTA qui ne sont pas traitées pharmacologiquement

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Lin, 2017, Chine	-OR pour l'HTA= 1,14 (IC95%: 1,07-1,22) avec une augmentation de 10µg/m³ PM_{2,5}. -L'obésité favorise le lien alors que la consommation de fruits diminue le lien. De plus, 11,7% de l'HTA a été attribué avec l'exposition aux PM_{2,5}. -L'exposition à long terme est un facteur de risque important de l'HTA et est responsable pour la significativité de l'HTA.	• Inflammation systémique, réponses oxydatives (stress oxydant) ; • Dysfonctionnement endothéliale et déséquilibre système nerveux autonome et vasoconstrictions directes.	• Le type d'étude (transversale) donc pas possible de déterminer la relation causale • Estimation l'exposition aux PM_{2,5} en utilisant la satellite méthode qui ne peut pas reflète l'exposition réel • Mesurer la pression artérielle aux poignets donc peut-être c'est pas précis • Il y a des facteurs de risque important de pression artérielle qui n'ont pas été considéré comme l'exposition au bruit, le statut de migration, les génétiques, le style de nourriture et le lieu géographique • La consommation de légumes et fruits peut être corrélé avec d'autres maladies comme les MCV • Pas d'accès aux d'autres polluants et facteurs météorologiques.

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Hu, 2017, USA (Floride)	OR pour l'HTA avec chaque 5ppb augmentation d'O₃: - pour 1er trimestre: OR= 1,04 (1,03-1,06) ; - pour 2eme trimestre: OR=1,03 (1,02-1,04) ; - pour les deux ensemble: 1,07 (1,05-1,08). OR plus élevé avec l'exposition à l'O₃ pendant la 1^{ère} semaine à la semaine 24 de gestation avec OR même plus élevé pendant une grossesse tôt	• Stress oxydants ; • Peroxydation lipidiques ; • Inflammation ; • dysfonctionnement endothélial ; • Déséquilibre système nerveux autonome ; • Vasoconstriction	• Les dates de diagnostic pour l'HTA pendant la grossesse n'ont pas été validées, • L'évaluation de pré éclampsie, éclampsie et HTA gestationnelle ensemble au lieu de chacune à part, • Pas d'inclusion pour d'autres polluants comme le CO et le NO₂ car ils n'ont pas été impliqués dans la base de données d'EPA, • Pas d'info concernant la mobilité quotidienne et l'histoire de la résidence, donc l'exposition à l'O₃ a été faite en basant sur les adresses résidentielles des femmes

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Chiarelli, 2011, Brésil (Sao André)	↑ IQR de PM₁₀ (33µg/m³) et O₃ (49µg/m³) ==> ↑ Pression artérielle par 1,06 -2,53 mmHg. -Les PM₁₀ a été associés avec des effets spontanés (lag 0) surtout sur la PAS. Par contre, O₃ a été associé faiblement avec la PAD et a des effets cumulatifs (après 2h). -Les travailleurs ont eu une pression artérielle plus élevée à cause de leur exposition aux polluants atmosphériques extérieurs. -Une augmentation de 54µg/m³ de l'O₃ (5h moyenne) ==> un changement de PAD par 1,63 mmHg.	Incitation la déséquilibre autonome	Non dispo

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Vinikoor-Imler, 2012, USA (Caroline du Nord)	- Les PM₁₀ et PM_{2,5} sont associés avec l'HTA gestationnel. - Le risque ratio (RR) de l'augmentation de l'IQR à cause de l'exposition aux PM₁₀ (IQR: 3,92 µg/m³): 1,07 [IC95%: 1,04-1,11] ; - Pour PM_{2,5} (IQR: 2,24 µg/m³), le RR= 1,11 [IC95%: 1,08-1,15] ; - Habiter dans un voisinage où le taux de défavorisation (pauvreté) est augmenté est associé avec l'HTA gestationnel ; - L'HTA gestationnel était inversement associé avec le tabagisme maternel ; - Pas d'association avec le niveau d'éducation mais les femmes qui ont fini au moins un diplôme universitaire sont moins à risque en comparaison avec celles qui ont fini un lycée ; - Pas d'association avec le statut marital.	non disponible	• Pas d'échantillonnage direct pour déterminer l'exposition aux PM, • Facteurs météorologiques et les vents n'ont pas été considérés lors l'exposition aux PM, • Pas d'info concernant la mobilité résidentielle pendant la grossesse et pas d'info par rapport à l'IMC.

Annexe 7 : Résultats des études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique et l'hypertension (Suite)

Auteur, Année, Pays	Résultats (chiffres)	Mécanismes d'actions prédits	limitations
Brook, 2015, Canada (Edmonton et Calgary)	- pendant la saison froide, des associations significatives ont été montrées entre le SO₂ (lag 4-6jours et 8 pour les femmes, lag 5 et 6 pour les hommes) et les visites pour l'HTA. De même, associations positives avec PM_{2,5} et NO₂. - Par contre, dans la saison chaude, association positive avec l'O₃. En conclusion, l'exposition aux polluants atmosphériques est capable d'augmenter la pression artérielle à une extension cliniquement significative qu'induit à une visite à l'urgence. le nombre de visites pour les femmes était 1,5 fois pour les hommes	Activation aigue du système nerveux sympathétique et/ou endommager la vasodilatation qui dépend de l'endothélial vasculaire.	• Les visites sont codées par erreurs car parfois comme HTA car pas d'élévation de pression artérielle ; • L'étude n'est pas capable d'observer l'effet de la modification significatif par les comorbidités.

Annexe 8 : Caractéristiques générales de la population en fonction du sexe

Caractéristiques	Homme	Femme	N total
Caractéristiques sociodémographiques			
Sexe	1560 (47,62%)	1716 (52,38%)	3267
Classe d'âge, n(%)			3276
- 40-47ans	420 (26,9%)	552 (32,2%)	972
- 48-55 ans	504 (32,3%)	536(31,2%)	1040
- 56-64 ans	636 (40,8%)	628 (36,6%)	1264
Etat civil			3271
- Célibataire (jamais marié)	122 (7,8%)	124(7,2%)	246
- Marié ou assimilé	1289 (82,8%)	1252(73%)	2541
- Séparé, divorcé	125(8%)	256(14,9%)	381
- Veuf	15(1%)	75(4,4%)	90
- Autre	6(0,4%)	7(0,4%)	13
Centre			3276
- Lille	785 (50,3%)	884 (51,5%)	1669
- Dunkerque	775 (49,7%)	832(48,5%)	1607
Niveau d'étude			3276
- Bac+5	312 (20%)	288 (16,8%)	600
- Bac+3	243 (15,6%)	353 (20,6%)	596
- Secondaire	880 (56,4%)	852 (49,7%)	1732
- Primaire	125 (8%)	223 (13%)	348
Catégorie Socio Professionnelle (CSP)			3251
- Agricultures exploitants	10 (0,6%)	4 (0,2%)	14
- Artisans, commerçants et chefs d'entreprise	61 (3,9%)	27 (1,6%)	88
- Cadres et professions intellectuelles supérieures	224 (14,5%)	136 (8%)	360
- Professions intermédiaires	283 (18,3%)	330 (19,4%)	613
- Employés	177 (11,4%)	435 (25,5%)	612
- Ouvriers	283 (18,3%)	86 (5%)	369
- Retraités	388 (25,1%)	363 (21,3%)	751
- Autres personnes sans activité professionnelle	121 (7,8%)	323 (19%)	444

Annexe 8 : Caractéristiques générales de la population en fonction du sexe (Suite)

Caractéristiques	Homme	Femme	N total
Revenu (par an)			2377
- < 7000€	12 (1%)	13 (1,1%)	25
- 7 000 – 15 000€	80 (6,8%)	129 (10,7%)	209
- 15 000 – 30 000€	333 (28,3%)	416 (34,6%)	749
- 30 000 – 45 000€	383 (32,6%)	342 (28,5%)	725
- 45 000 – 60 000€	224 (19%)	191 (15,9%)	415
- > 60 000€	144 (12,2%)	110 (9,2%)	254
Caractéristiques comportementales			
Tabagisme			3271
- Non-fumeur	650 (41,8%)	1116 (65,1%)	1766
- <10 Paquets/an (PA)	314 (20,2%)	281 (16,4%)	595
- 10-20PA	224 (14,4%)	177(10,3%)	401
- 20-30 PA	166 (10,7%)	70 (4,1%)	236
- >30PA	202 (13%)	71 (4,1%)	273
Tabagisme passif			531
- Oui	72 (34,1%)	112 (35%)	184
- Non	139 (65,9%)	208 (65%)	347
Activité physique			3146
- Niveau faible	403 (26,91%)	379 (23%)	782
- Niveau modéré	513 (34,24%)	660 (40,05%)	1173
- Niveau élevé	582 (38,85%)	609 (36,95%)	1191
Alcool ***			3267
- 0 verres/semaine	361 (23,23%)	784 (45,77%)	1145
- 1- 3verres/ semaine	195 (12,55%)	351 (20,49%)	546
- 4-14 verres/semaine	568 (36,55%)	469 (27,38%)	1037
- ≥ 15 verres/semaine	430 (27,67%)	109 (6,36%)	539
Alimentation			
Légumes			3274
- Jamais	6 (0,4%)	0 (0%)	6
- 1 à 3 fois/jour	1017 (65,2%)	1339 (78,1%)	2356

Annexe 8 : Caractéristiques générales de la population en fonction du sexe (Suite)

Caractéristiques	Homme	Femme	N total
- 1 à 6 fois/semaine	512 (32,8%)	365(21,3%)	877
- 1 à 2 fois/mois	24 (1,6%)	11 (0,6%)	35
Fruits			3275
- Jamais	67 (4,3%)	34 (2%)	101
- 1 à 3 fois/jour	889 (57%)	1237 (72,1%)	2126
- 1 à 6 fois/semaine	517 (33,2%)	378 (22%)	895
- 1 à 2 fois/mois	86 (5,5%)	67 (3,9%)	153
Fritures			3274
- Jamais	90 (5,8%)	247 (14,4%)	337
- 1 à 3 fois/jour	48 (3,1%)	22 (1,3%)	70
- 1 à 6 fois/semaine	1030 (66,1%)	832 (48,5%)	1862
- 1 à 2 fois/mois	390 (25%)	615 (35,8%)	1005
Poissons			3273
- Jamais	85 (5,5%)	80 (4,7%)	165
- 1 à 3 fois/jour	25(1,6%)	26 (1,5%)	51
- 1 à 6 fois/semaine	1142 (73,3%)	1307 (76,2%)	2449
- 1 à 2 fois/mois	306 (19,6%)	302 (17,6%)	608
Amalgames dentaires			3252
- Oui	1241(80,3%)	1456(85,3%)	2697
- Non	304(19,7%)	251(14,7%)	555
Données de santé			
Pathologie pulmonaire grave ou chronique			3274
- Oui	134 (8,6%)	66 (3,8%)	200
- Non	1424 (91,4%)	1650 (96,2%)	3074
Prise de médicament pneumologiques			3254
- Oui	115 (7,4%)	113(6,6%)	228
- Non	1434 (92,6%)	1592 (93,4%)	3026
Prématurité			3186
- Oui	70 (4,6%)	104 (6,2%)	174
- Non	1450 (95,4%)	1562 (93,8%)	3012

Annexe 8 : Caractéristiques générales de la population en fonction du sexe (Suite)

Caractéristiques	Homme	Femme	N total
Hypertension			3243
- Oui	771 (50%)	628 (36,9%)	1399
- Non	772 (50%)	1072 (63,1%)	1844
Prise d'antihypertenseurs			943
- Oui	343 (75,1%)	334 (68,7%)	677
- Non	114 (24,9%)	152 (31,3%)	266
IMC			3274
- <18,5	6 (0,4%)	21 (1,2%)	27
- 18,5 - 25	428 (27,5%)	784 (45,7%)	1212
- >25 - 30	744 (47,8%)	511 (29,8%)	1255
- > 30,0	380 (24,4%)	400 (23,3%)	780
Dyslipidémie			3118
- Oui	699 (47%)	613 (37,6%)	1312
- Non	789 (53%)	1017 (62,4%)	1806
Diabète			3005
- Oui	181 (12,6%)	98 (6,2%)	279
- Non	1253 (87,4%)	1473 (93,8%)	2726
Antécédents cardiovasculaires			3276
- Oui	59 (3,8%)	22 (1,3%)	81
- Non	1501 (96,2%)	1694 (98,7%)	3195

Annexe 9 : Les moyennes de concentration de métaux et leurs degrés de significativité en lien avec l'HTA

Métal (µg/g lichen)	Hypertendus	Non-hypertendus		min	max	P-value
	Moyenne(SD)	Moyenne(SD)				
Aluminium (Al)	1248,835(379,556)	1248,763(389,547)		689,2	2702,17	0,9958
Arsenic (As)	1,463(0,693)	1,491(0,698)		0,6	4,75	0,2571
Beryllium(Be)	0,221(0,031)	0,221(0,03)		0,14	0,26	0,7342
Cadmium (Cd)	0,76(0,821)	0,801(0,915)		0,09	8,76	0,1846
Cobalt (Co)	0,906(0,567)	0,926(0,593)		0,21	3,76	0,3277
Chrome (Cr)	11,09(25,141)	12,276(29,454)		0,82	324,74	0,2214
Cuivre (Cu)	22,62(13,12)	23,012(12,831)		4,7	89,8	0,3998
Mercure (Hg)	0,148(0,054)	0,15(0,056)		0,05	0,39	0,2782
Manganèse (Mn)	221,615(279,809)	227,249(285,452)		25,88	1719,65	0,5774
Nickel (Ni)	6,818(17,26)	7,58(20,29)		0,74	223,5	0,2531
Plomb (Pb)	32,495(31,489)	33,947(32,042)		4,11	191,62	0,2015
Palladium (Pd)	21,113(8,039)	21,67(8,199)		15,14	60,02	0,0552
Antimoine (Sb)	2,023(0,839)	2,052(0,852)		0,61	5,14	0,3327
Titane (Ti)	21,919(11,14)	22,205(11,588)		10,22	67,43	0,4824
Vanadium (V)	7,131(5,796)	7,189(5,782)		2,19	39,98	0,7812
Zinc (Zn)	123,198(74,681)	127,72(81,046)		27,93	730,81	0,1033
RIM 2013	2,402(1,627)	2,488(1,741)		0,54	13,66	0,1522
Eutrophisation	5,789(0,162)	5,781(0,162)		5,28	6,11	0,1858
Poussières peuplier (µg/ g feuille)	1906,153(199,823)	1908,896(205,427)		1305,64	2576,6	0,705
EDI 2013	0,58(0,225)	0,576(0,217)		0	1,492	0,5856

EDI2013 : European Deprivation Index 2013

RIM 2013 : Ratio d'Imprégnation Métallique 2013

« **Impact de la pollution atmosphérique extérieure sur l'hypertension : résultats de l'enquête ELISABET** »

Contexte : les **maladies cardiovasculaires** sont la première cause de décès, dans le monde entier selon, l'Organisation Mondiale de la Santé. Contrôler ces maladies sera plus efficace si on contrôle ses facteurs du risques surtout les facteurs majeurs tels que l'**hypertension** artérielle. L'objectif de cette mémoire est d'examiner l'impact de l'exposition à la pollution atmosphérique extérieure à long terme sur l'hypertension.

Matériels et méthodes : **ELISABET** est une enquête transversale incluant 3276 sujets âgés de 40 et 64 ans, recrutés entre 2011 et 2013 et ayant vécu au moins 5 ans dans la même communauté urbaine. Les données ont été recueillies par questionnaire rempli au domicile des participants par un enquêteur entraîné pour effectuer des mesures de la fonction respiratoire, une prise de la tension artérielle et une prise de sang. L'exposition à la pollution atmosphérique extérieure a été évaluée à long terme (exposition de la zone d'habitation estimée par les prélèvements de lichen).

Résultats : une association significative a été remarquée entre l'exposition au $\leq 0,35-0,822\mu\text{g}$ de **cadmium (Cd)** /g de lichens ainsi que à $\leq 14,19-27,06\mu\text{g}$ de **Titane (Ti)** / g de **lichens** sont associés avec l'hypertension artérielle (OR pour le Cd : 2,58-3,58 et pour le Ti : 0,66-0,73).

Conclusion : l'environnement atmosphérique proche du domicile est significativement associé à une prévalence accrue de l'hypertension artérielle. Le Cd semble jouer un rôle important dans ce résultat important en termes de Santé publique.

Mots clés : hypertension, maladies cardiovasculaires, lichens, cadmium, titane

Background: according to the World Health Organization, the **cardiovascular diseases** are the first cause of death worldwide. However, they can always be controlled by controlling their risk factors especially the major ones like the hypertension. The main objective of this dissertation is to study the impact of long term exposure to ambient air pollution on the **hypertension**.

Materials and methods: ELISABET is a cross-sectional study that includes 3276 people aged from 40 to 64 years old. The participants, who had been living in the same urban community for at least 5 years, were recruited between 2011 and 2013. The data was collected using a questionnaire to be completed in the participant's house by well-trained investigators, who also did some biological tests; blood test and hypertension test. Ambient air pollution exposure is evaluated on the on the long term (residential exposure using the lichen as a bioindicator).

Results: a significant association has been shown between the exposure to $\leq 0,35-0,822\mu\text{g}$ of **cadmium (Cd)** /g of lichens as well as to $\leq 14,19 - 27,06\mu\text{g}$ of **Titanium (Ti)** / g of **lichens** and the arterial hypertension (OR ranges for the Cd : 2,58-3,58 and for the Ti : 0,66-0,73).

Conclusion: the atmospheric environment near the residential place is significantly associated with an increase of arterial hypertension prevalence. It seems that the Cd plays a role in such results suggesting an important issue for the Public Health.

Key words: hypertension, cardiovascular diseases, lichens, cadmium, titanium